

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA



Classificação Automática da Densidade Mamária em Tomossíntese

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica
Perfil em Engenharia Clínica e Instrumentação Médica

Gustavo Henrique de Paiva Tabarra Ribeiro

Dissertação orientada por:
Professor Doutor Nuno Miguel de Pinto Lobo e Matela

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador de dissertação, Professor Doutor Nuno Matela, por toda a dedicação, empenho e por todas as horas que despendeu no acompanhamento permanente a este trabalho. Sem a sua presença este trabalho teria sido certamente mais difícil e a minha aprendizagem não teria sido tão rica.

Agradeço também a todos os que permitiram a obtenção das imagens necessárias para o desenvolvimento deste trabalho: Armanda Silva e Dra. Lurdes Orvalho, elos de ligação com o Hospital da Luz, fornecendo as imagens necessárias e prestando acompanhamento no desenvolvimento do projeto, e a António Guerra e Andrés Milhina, elos de ligação com a EMSOR, fornecendo também imagens essenciais para este projeto.

O meu obrigado a todos aqueles que me acompanham num percurso paralelo ao académico e que me ensinaram a não desistir e a pontapear o “Im” do Impossível: a todos os meus amigos, chefes e irmãos escuteiros, obrigado pelo apoio essencial desde os 8 e, esperemos, aos 80.

Um agradecimento muito especial também aqueles que partilharam comigo este tempo de faculdade e cujos ensinamentos e experiências se tornaram meus, permitindo-me levar para a frente os meus objetivos. A todos aqueles que me acompanharam, e em especial aos que me apoiaram quando mais foi preciso, um enorme obrigado.

Por fim, mas não menos importante, um grande obrigado à minha família que me permitiu chegar a este ponto e que sempre me deram todas as condições necessárias para que me tornasse na pessoa que hoje sou. Ao meu avô pelo seu exemplo e apoio constantes, ao meu irmão pela sua frontalidade e por me abrir os olhos em certas ocasiões, ao meu pai pela sua constante disponibilidade que é exemplo para mim e à minha mãe que sempre me fomentou o espírito crítico e de procura de conhecimento que me permitiram atingir este patamar. Sem eles nada teria sido feito.

Resumo

A presente dissertação tem como objetivo o desenvolvimento de um classificador automático de densidade mamária que possa ser utilizado em imagens de tomossíntese digital mamária. Pretende-se que este classificador possa ser utilizado em ambiente clínico como ferramenta auxiliar e que sirva como uma mais-valia para ajudar os médicos especialistas a classificar corretamente a densidade das imagens que lhes compete avaliar. A densidade mamária tem ganho cada vez maior relevância devido a estudos que a relacionam com a probabilidade de génese de cancro. Além disso, em casos de maior densidade, é mais difícil detetar lesões pelo que se torna cada vez mais importante conhecer esta informação.

A metodologia utilizada permitiu a criação de vários algoritmos que apresentam diferentes finalidades, desde a criação de elementos que contêm informação associada à imagem até à criação e treino dos modelos necessários. Para tal foi utilizada a linguagem de programação MatLab® devido à sua versatilidade e vasto repositório de funções. Utilizaram-se também imagens médicas com diferentes origens e que permitiram efetuar os testes aos modelos criados.

Foram criados diferentes modelos com diferentes finalidades. O primeiro modelo a ser criado permite a separação entre as altas e baixas densidades. O segundo modelo a ser construído permite efetuar a separação entre as diferentes densidades mamárias (pertencentes aos 4 níveis da escala), com base nos resultados obtidos pelo primeiro modelo. Adicionalmente foram criados dois modelos: um que realiza a separação entre as duas classes de menor densidade e outro que realiza a separação entre as duas classes de maior densidade.

Os resultados obtidos pelos modelos permitiram determinar a precisão de cada um deles e qual as tendências que o procedimento adotado criaram na avaliação das imagens médicas. Através do cálculo da precisão, que avalia a percentagem de imagens classificadas corretamente, conclui-se que as imagens mamárias com mamas menos densas apresentam uma maior precisão, tendo-se obtido 91,7% de precisão para o modelo de baixas densidades, 58,3% de precisão para o modelo de altas densidades e 70,8% para o modelo de separação entre altas e baixas densidades. Tal como referido anteriormente, os resultados obtidos neste modelo de separação entre altas e baixas densidades permitiram proceder ao cálculo das percentagens de acerto para cada densidade, permitindo assim avaliar a eficácia do modelo no que toca a classes individuais.

Devido a constrangimentos relacionados com a amostra utilizada, não foi possível desenvolver um classificador tão fiável quanto desejado. No entanto, e apesar da tendência observada, acredita-se que, com as otimizações necessárias e uma amostra mais adequada, este classificador automático possa ser útil em ambiente clínico e que poderá fornecer informação importante para a tomada de decisão.

Palavras-Chave: Tomossíntese Digital Mamária; Densidade Mamária; Classificador Automático da Densidade Mamária; MatLab; Precisão;

Abstract

This Master Thesis has the objective of creating an automatic classifier for breast density that can be used with digital breast tomosynthesis' images. It is desired that this classifier can be used in clinical environment as an auxiliary tool and to bring added value in order to help the experts in the correct classification in breast density of the images that they must evaluate. The breast density has become more relevant due to studies that correlate it with a higher cancer probability. Also, in breasts with higher density, it is harder to detect lesions, making breast density an important factor in breast evaluation.

The methodology allowed the creation of several algorithms that present different goals, ranging from the creation of elements with the information associated to the medical image to the creation and training of the necessary models. In order to do this, MatLab was used as the chosen programming language due to its versatility and its large library of native functions. To complete the models it was used medical images from different sources, allowing the making of the tests to the created models.

Different models were created with different goals. The first model allows the separation of the data between low and high density. The second model to be created allows the differentiation between different breast densities (comprised in 4 classes), based on the results of the first model. Additionally were created two models: one allows the separation of the classes with higher density and the other separates the classes of lower density.

The obtained results allowed to access the accuracy of each model and the bias that the adopted methodology created on the evaluation of the density of the breast images. Using an accuracy calculation, that shows the fraction of correct classified images, it is possible to conclude that the images with breasts of lower density have a better accuracy, since the low density model has an accuracy of 91,7%, the model for high density images has an accuracy of 58,3% and the model that splits the images between low density and high density has an accuracy of 70,8%. As referred, the results obtained in the model that differentiates the low and high densities allowed the calculation of the accuracies of each individual class and therefore evaluating the model's accuracy regarding unique classes.

Due to constraints related to the used sample, it was not possible to develop a classifier as accurate as wanted. However, and despite the existing bias, it's thought that, with the necessary optimizations and with a more adequate sample, this automatic classifier can be useful in clinical environment and may give important information for decision making by the expert.

Keywords: Digital Breast Tomosynthesis; Breast Density; Breast Density Automatic Classifier; MatLab; Accuracy;

Índice

Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas.....	xv
Simbologia e Notações.....	xviii
1. Introdução.....	1
1.1. Enquadramento Geral.....	1
1.1.1. Cancro da Mama	1
1.1.2. Tomossíntese Digital Mamária.....	3
1.1.3. Densidade Mamária	6
1.2. Objetivos e Organização da Dissertação	9
2. Métodos e Materiais.....	11
2.1. Metodologia Utilizada	11
2.1.1. Criação do vetor com a informação associada a cada imagem	12
2.1.2. Criação e Treino dos Modelos e Classificação das Imagens.....	18
2.1.3. Avaliação dos Resultados Obtidos	21
2.2. Materiais Utilizados.....	22
2.2.1. Imagens obtidas com um equipamento da Hologic.....	23
2.2.2. Imagens obtidas com um equipamento da Siemens	24
3. Resultados.....	26
3.1. Modelo de Separação de Altas e Baixas Densidades	26
3.2. Modelo para Altas Densidades	28
3.3. Modelo para Baixas Densidades	31
3.4. Modelo Global.....	33
4. Discussão	39
5. Conclusões e Trabalho Futuro.....	41
Referências.....	43

Índice de Figuras

Figura 1: Esquema da existência de um tumor mamário. Adaptado de [13]	2
Figura 2: Variação na Taxa de Mortalidade dos diversos cancros na população feminina nos EUA de 1930-2011. Adaptado de [1].....	3
Figura 3: Esquema do funcionamento da Tomossíntese Digital Mamária. Adaptado de [20]	4
Figura 4: Imagens demonstrativas das diferentes densidades mamárias, aumentando de BI-RADS 1 (à esquerda) até BI-RADS 4 (à direita). Adaptado de [34]	7
Figura 5: Exemplo de resultado obtido no estudo referido anteriormente. Retirada de [35]	8
Figura 6: Esquema de funcionamento do procedimento utilizado.....	11
Figura 7: Esquema dos subprocessos associados ao passo "Criação do elemento com a informação associada a cada imagem"	11
Figura 8: Esquema dos subprocessos associados ao passo "Criação e Treino dos Modelos e Classificação das Imagens"	11
Figura 9: Esquema dos subprocessos associados ao passo "Avaliação dos Resultados Obtidos"	12
Figura 10: Histograma de uma imagem BI-RADS 2 antes de ser normalizada.....	12
Figura 11: Histograma de uma imagem BI-RADS 2 após a normalização	13
Figura 12: Histograma de uma imagem BI-RADS 3 antes de ser normalizada.....	13
Figura 13: Histograma de uma imagem BI-RADS 3 após a normalização	13
Figura 14: Imagem Normalizada	14
Figura 15: Máscara a aplicar na imagem normalizada.....	14
Figura 16: Imagem após a aplicação da máscara.....	14
Figura 17: Imagem após a aplicação do filtro da mediana	15
Figura 18: Exemplo do resultado da aplicação da fuzzy C-means clustering a um conjunto de dados. Adaptada de [41]	16
Figura 19: Exemplo de construção e funcionamento de uma tabela de coocorrência. Adaptado de [42]	18
Figura 20: Esquema de funcionamento de uma máquina de vetores de suporte. Adaptada de [43].	19
Figura 21: Exemplo de funcionamento do método de k-fold cross-validation. Adaptado de [45].	19
Figura 22: Esquema de funcionamento da criação, treino e teste dos modelos.....	20
Figura 23: Imagem classificada como BI-RADS 1, obtida com o equipamento da Hologic.....	23
Figura 24: Imagem classificada como BI-RADS 2, obtida com o equipamento da Hologic.....	23
Figura 25: Imagem classificada como BI-RADS 3, obtida com o equipamento da Hologic.....	24
Figura 26: Imagem classificada como BI-RADS 4, obtida com o equipamento da Hologic.....	24

Figura 27: Imagem classificada como BI-RADS 2, obtida com o equipamento da Siemens	24
Figura 28: Imagem classificada como BI-RADS 3, obtida com o equipamento da Siemens	24
Figura 29: Imagem classificada como BI-RADS 4, obtida com o equipamento da Siemens	24
Figura 30: Verdadeira Baixa Densidade, onde uma imagem de baixa densidade foi corretamente identificada como tal	27
Figura 31: Falsa Alta Densidade, onde uma imagem de baixa densidade foi erradamente identificada como de alta densidade	27
Figura 32: Verdadeira Alta Densidade, onde uma imagem de alta densidade foi corretamente identificada como tal.....	28
Figura 33: Falsa Baixa Densidade, onde uma imagem de alta densidade foi erradamente identificada como de baixa densidade.....	28
Figura 34: Verdadeiro BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 3 foi corretamente identificada como tal.....	30
Figura 35: Falso BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 4	30
Figura 36: Verdadeiro BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 4 foi corretamente identificada como tal.....	30
Figura 37: Falso BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 4 foi identificada como BI-RADS 3	30
Figura 38: Verdadeiro BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 1 foi corretamente identificada como tal. Nos testes realizados a este modelo não foi ocorreu nenhuma situação onde se obtivesse um Falso BI-RADS 2.	32
Figura 39: Verdadeiro BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 2 foi corretamente identificada como tal.....	33
Figura 40: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 1	33
Figura 41: Verdadeiro BI-RADS 1 onde uma imagem BI-RADS 1 foi corretamente identificada como tal. Nos testes realizados a este modelo não foi ocorreu nenhuma situação onde uma imagem BI-RADS 1 fosse erradamente identificada como pertencente a outra classe	35
Figura 42: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 2	35
Figura 43: Verdadeiro BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 2 foi corretamente identificada como tal.....	35
Figura 44: Falso BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 3	35
Figura 45: Falso BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 4	35
Figura 46: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 1	36
Figura 47: Falso BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 2	36

Figura 48: Verdadeiro BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 3 foi corretamente identificada como tal.....	36
Figura 49: Falso BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 4	36
Figura 50: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 4 foi erradamente identificada como BI-RADS 1	37
Figura 51: Falso BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 4 foi erradamente identificada como BI-RADS 2	37
Figura 52: Falso BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 4 foi erradamente identificada como BI-RADS 3	37

Índice de Tabelas

Tabela 1: Exemplo de Tabela de Contingência e alguns cálculos associados	21
Tabela 2: Exemplo de Tabela de Contingência a ser utilizada ao longo deste trabalho	22
Tabela 3: Tabela de Contingência do 1º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades	26
Tabela 4: Tabela de Contingência do 2º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades	26
Tabela 5: Tabela de Contingência do 3º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades	26
Tabela 6: Tabela de Contingência do 4º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades	26
Tabela 7: Tabela de Contingência do 5º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades	26
Tabela 8: Tabela de Contingência do 6º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades	26
Tabela 9: Tabela de Contingência geral para o modelo de separação de altas e baixas densidades, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de altas densidades, precisão de baixas densidades, precisão geral, valor preditivo de altas densidades e valor preditivo de baixas densidades	27
Tabela 10: Resultados do Modelo de Separação de Altas e Baixas Densidades, onde temos os valores referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 9 e das equações constantes no capítulo 2.1.3.....	27
Tabela 11: Tabela de Contingência do 1º teste efetuado com o modelo para altas densidades	29
Tabela 12: Tabela de Contingência do 2º teste efetuado com o modelo para altas densidades	29
Tabela 13: Tabela de Contingência do 3º teste efetuado com o modelo para altas densidades	29
Tabela 14: Tabela de Contingência do 4º teste efetuado com o modelo para altas densidades	29
Tabela 15: Tabela de Contingência do 5º teste efetuado com o modelo para altas densidades	29
Tabela 16: Tabela de Contingência do 6º teste efetuado com o modelo para altas densidades	29
Tabela 17: Tabela de Contingência geral para o modelo de altas densidades, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de BI-RADS 4, precisão de BI-RADS 3, precisão geral, valor preditivo de BI-RADS 4 e valor preditivo de BI-RADS 3.....	29
Tabela 18: Resultados do modelo para altas densidades, onde temos os valores referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 17 e das equações constantes no capítulo 2.1.3	30
Tabela 19: Tabela de Contingência do 1º teste efetuado para o modelo de baixas densidades	31
Tabela 20: Tabela de Contingência do 2º teste efetuado para o modelo de baixas densidades	31
Tabela 21: Tabela de Contingência do 3º teste efetuado para o modelo de baixas densidades	31
Tabela 22: Tabela de Contingência do 4º teste efetuado para o modelo de baixas densidades	31
Tabela 23: Tabela de Contingência do 5º teste efetuado para o modelo de baixas densidades	31

Tabela 24: Tabela de Contingência do 6º teste efetuado para o modelo de baixas densidades	31
Tabela 25: Tabela de Contingência geral para o modelo para baixas densidades, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de BI-RADS 2, precisão de BI-RADS 1, precisão geral, valor preditivo de BI-RADS 2 e valor preditivo de BI-RADS 1.....	32
Tabela 26: Resultados do modelo para baixas densidades, onde temos os valores referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 25 e das equações constantes no capítulo 2.1.3	32
Tabela 27: Tabela de Contingência geral para o modelo em causa, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de BI-RADS 1, precisão de BI-RADS 2, precisão de BI-RADS 3, precisão de BI-RADS 4, precisão geral, valor preditivo de BI-RADS 1, valor preditivo de BI-RADS 2, valor preditivo de BI-RADS 3 e valor preditivo de BI-RADS 4.....	34
Tabela 28: Resultados do modelo global, onde temos os valores de precisão de BI-RADS 1, precisão de BI-RADS 2, precisão de BI-RADS 3, precisão de BI-RADS 4 e precisão geral referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 27 e das equações constantes no capítulo 2.1.3.....	34
Tabela 29: Resultados do modelo global, onde temos o valor preditivo de BI-RADS 1, o valor preditivo de BI-RADS 2, o valor preditivo de BI-RADS 3 e o valor preditivo de BI-RADS 4 referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 27 e das equações constantes no capítulo 2.1.3.....	34

Simbologia e Notações

E	Especificidade
FAD	Falsa Alta Densidade
FBD	Falsa Baixa Densidade
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
P	Precisão
PAD	Precisão de Altas Densidades
PBD	Precisão de Baixas Densidades
PG	Precisão Geral
S	Sensibilidade
VPAD	Valor Preditivo de Altas Densidades
VPBD	Valor Preditivo de Baixas Densidades
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VAD	Verdadeira Alta Densidade
VBD	Verdadeira Baixa Densidade
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo

1. Introdução

1.1. Enquadramento Geral

Atualmente, o cancro da mama é o tipo de cancro com maior incidência em mulheres sendo a segunda principal causa de morte derivada de complicações relacionadas com cancro [1]. Apesar de ainda não se ter total conhecimento das causas do cancro da mama, sabe-se que a deteção precoce é essencial para reduzir a mortalidade[2].

Nos dias de hoje a mamografia de raios-X é considerada o *gold standard* para os casos de deteção de cancros mamários em exames de rastreio[3]. No entanto, e apesar de ser a técnica utilizada nos exames de rastreio, a mamografia apresenta algumas limitações, principalmente associadas à dose de radiação recebida no decorrer do exame, assim como com a sua elevada taxa de falsos positivos – 23,8% em 10 anos - que levam também a uma elevada percentagem de biópsias efetuadas a pacientes sem cancro da mama – 18,6%[4].

No campo da deteção precoce, existe uma nova técnica que apresenta resultados promissores[5]. A tomossíntese digital mamária apresenta várias semelhanças com a mamografia digital, mas as suas inovações permitem uma análise que diminui o risco de lesões existentes passarem despercebidas e diminuem o número de falsos positivos, mantendo a dose próxima da recebida pela paciente num exame convencional[6].

Além desta preocupação com uma melhor visualização da mama, também a densidade mamária e a sua classificação tem assumido um maior papel nas decisões efetuadas pelos especialistas. Já foi demonstrada a relação da densidade mamária com potenciais cancros mamários, onde se mostrou que em mamas com maior densidade existe um risco ampliado de geração de cancro da mama[7]. Além disso, em mamas mais densas também existe uma maior probabilidade de existirem lesões que passem despercebidas durante a análise da imagem[7]. Desta forma, têm surgido iniciativas governamentais nos Estados Unidos da América que exigem a comunicação da informação sobre a densidade mamária às pacientes que realizam exames de diagnóstico, mostrando a crescente consciencialização relativamente à importância da correta classificação da densidade mamária[8].

Apesar da criação de algoritmos de classificação automática da densidade mamária já acontecer para a mamografia 2D, ainda não existem classificadores criados para a técnica da tomossíntese[9]. No entanto, existem estudos que indicam que a tomossíntese poderá substituir a mamografia enquanto técnica de rastreio, pelo que se torna importante desenvolver ferramentas de apoio a esta técnica[10].

1.1.1. Cancro da Mama

Quando existe uma proliferação descontrolada de células no corpo humano estamos perante um tumor ou neoplasia. Esta atividade anormal tem como resultado uma massa que pode ser considerada como benigna ou maligna, sendo neste caso considerada como um cancro. Existem algumas diferenças entre as lesões benignas e as malignas. Uma delas é o ritmo de crescimento, sendo que as lesões malignas apresentam uma taxa de crescimento superior. Outra prende-se com a capacidade de criar metástases, tendo as lesões malignas essa capacidade ao passo que as benignas ficam confinadas em áreas circundantes à origem da lesão[11]. O termo cancro é então utilizado principalmente para se referir a massas

malignas[2]. A probabilidade de cura do cancro da mama está intrinsecamente relacionada com a migração das células cancerosas. Enquanto as células se mantiverem concentradas num único local a probabilidade de cura é elevada. Quando existe migração para outros locais esta probabilidade baixa drasticamente. Se a proliferação e propagação das células não for controlada pode resultar na morte do doente.

Os fatores que podem influenciar o aparecimento desta doença podem ser externos ou internos. Os primeiros devem-se a casos onde existe consumo de tabaco, a presença de organismos infecciosos, químicos ou radiação e os segundos devem-se a mutações hereditárias, hormonas, condições imunológicas ou mutações celulares. Pode existir conjugação de fatores externos e internos promovendo assim a carcinogénese[12]. Os fatores de risco mais importantes para o cancro da mama são o género e a idade. Outros fatores de risco passam pela história familiar da doença, o número de filhos, as idades da menarca e da menopausa e ainda se a primeira gravidez foi após os 30 anos[12]. Apesar de se conhecerem os diversos fatores de risco que influenciam ou estão na base do aparecimento do cancro da mama, as suas causas são, por norma, desconhecidas. Desta forma, torna-se mais difícil criar mecanismos de prevenção realmente eficientes e não se pode criar um mecanismo de ações designado para prevenir o cancro da mama.

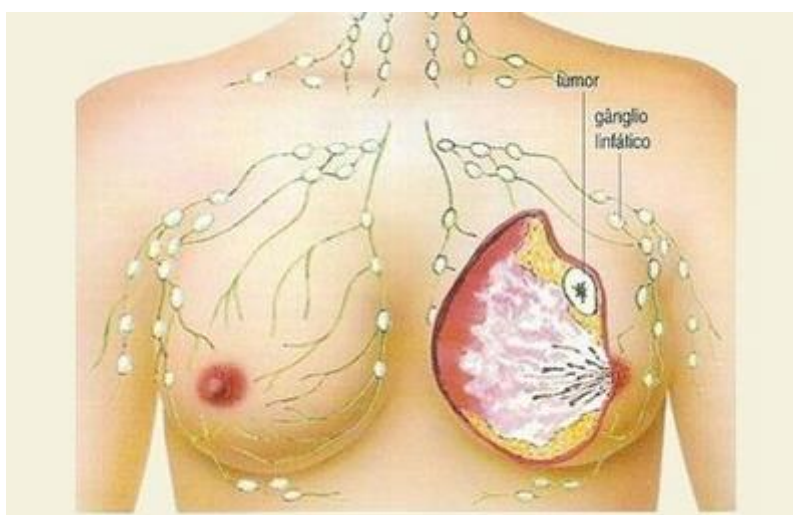


Figura 1: Esquema da existência de um tumor mamário. Adaptado de [13]

Tal como já referido, o cancro da mama existe quando estamos na presença de tumores malignos nas células mamárias, por norma nas unidades lobulares terminais[14], como é possível observar na Figura 1. A mama encontra-se sobre os músculos peitorais e está ligada a estes através de filamentos fibrosos. Na sua constituição existem dois tipos de tecido - tecido adiposo e tecido fibroglandular - e as percentagens destes dois tipos de tecidos variam consoante a idade da mulher. Uma maior percentagem de tecido fibroglandular na mama faz com que esta seja mais densa. Mamas mais densas apresentam maior risco de desenvolvimento de cancro e apresentam maior dificuldade na deteção de lesões ou tumores através de um exame de mamografia convencional[15]. A questão da densidade mamária tem despertado a atenção de toda a comunidade originando alterações a nível legal em países como os Estados Unidos da América que veremos mais adiante.

O cancro da mama é o que mais afeta a população do sexo feminino a nível global com cerca de 232000 novos casos esperados em mulheres, só nos EUA[1]. Com base nisto, foram

implementados programas de rastreio na maioria dos países desenvolvidos que ajudaram a reduzir a mortalidade associada ao cancro da mama, especialmente nas populações acima dos 40 anos[2]. Além desta implementação também a evolução das técnicas de diagnóstico e de tratamento contribuíram para a redução da mortalidade, deixando assim de ser o tipo de cancro mais mortífero do sexo feminino[1], como se pode observar na Figura 2.

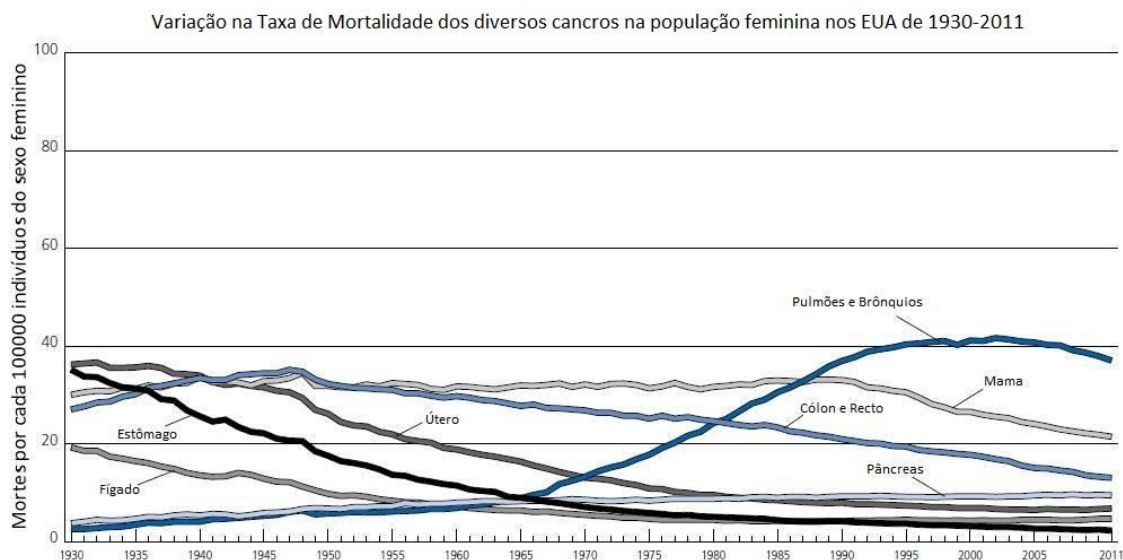


Figura 2: Variação na Taxa de Mortalidade dos diversos cancros na população feminina nos EUA de 1930-2011. Adaptado de [1]

Como anteriormente explicado, as causas do cancro da mama não estão claras para os investigadores. No entanto, é sabido que existem duas ações essenciais para a redução significativa da mortalidade. A primeira é a deteção precoce. Quando os tumores na mama são detetados pelo próprio doente a grande maioria já apresenta metástases[11]. Os investigadores apresentam então como grande objetivo o melhoramento das técnicas de diagnóstico utilizadas para o cancro da mama de modo a que se detete o mais cedo possível. A segunda é o tratamento adequado do tumor, seja através da sua remoção com ou sem conservação da mama, radioterapia, quimioterapia, tratamentos hormonais ou uma combinação das técnicas referidas anteriormente[1].

1.1.2. Tomossíntese Digital Mamária

Apesar de se conhecer o princípio da tomossíntese desde a década de 30 do século XX, foi apenas nestes últimos anos que se iniciou a sua aplicação a nível clínico, muito devido à evolução dos detetores utilizados[16].

A mamografia digital apresenta várias vantagens relativamente à mamografia convencional. Apesar destas vantagens, o problema da sobreposição de tecidos, especialmente em mamas com densidades mais elevadas, manteve-se, levando a dificuldades na deteção de tumores ou lesões, podendo ser necessária a realização de exames complementares[17]. Além disso, e tal como já referido, existe também uma elevada taxa de *recall* e de biópsias a 20 anos. Outro aspeto limitativo, associado principalmente à mamografia convencional é a elevada quantidade de falsos negativos, já ultrapassado em parte pela mamografia digital. No entanto, cerca de 10-15% dos cancros existentes em mulheres com idades entre os 50 e os 69 não são

visíveis na mamografia devido a vários fatores, desde o tipo de cancro até à densidade mamária da paciente[18].

Surge então a tomossíntese digital mamária que tem como objetivo a superação desta dificuldade que a mamografia digital ainda apresentava. Para tal, a tomossíntese adquire várias imagens da mama com diferentes ângulos e uma dose de raios-X mais baixa em cada projeção. Neste caso, e tal como nas técnicas da mamografia convencional e digital, a mama encontra-se estacionária e é o sistema que a circunda e adquire as imagens[19]. Na Figura 3 é possível observar qual o mecanismo utilizado na aquisição das imagens de tomossíntese digital mamária.

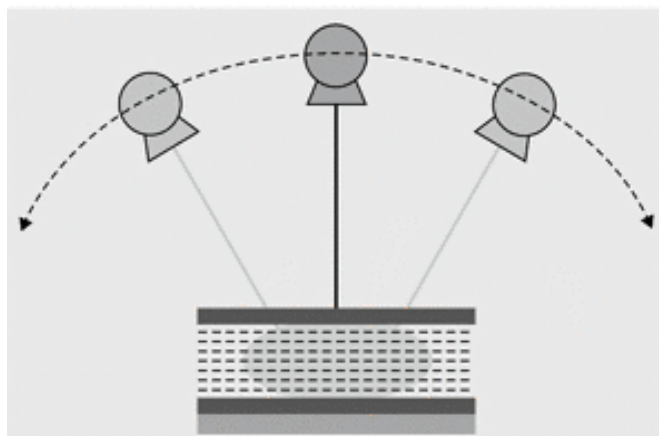


Figura 3: Esquema do funcionamento da Tomossíntese Digital Mamária. Adaptado de [20]

1.1.2.1. Aquisição das imagens de Tomossíntese Digital Mamária

Para se adquirir as imagens de tomossíntese digital mamária é necessário comprimir-se a mama, tal como acontece na mamografia convencional. De seguida, a fonte de raios-X circula à volta da mama, num arco limitado, obtendo um número de projeções variável que pode ir de 10 a 25 (dependendo do fabricante)[21]. Durante este processo são utilizadas pequenas doses de radiação por cada aquisição, correspondendo cada uma das projeções a cerca de 5-10% da dose utilizada numa aquisição de mamografia[21].

A ampola de raios-X pode mover-se de maneiras diferentes. O primeiro mecanismo é o contínuo, onde a ampola realiza a sua movimentação de uma só vez e liberta pulsos curtos para adquirir imagens a partir de diferentes posições. Já o segundo mecanismo, o *step-and-shoot*, exige que a ampola pare na posição e só então emite o pulso para obter a imagem[22].

Como em outras técnicas de imagiologia, os vários parâmetros de aquisição – amplitude angular, número de projeções e método de aquisição – são adaptados por cada fabricante e os equipamentos podem apresentar diferenças no que respeita a estes parâmetros. Cada alteração aos parâmetros envolve um compromisso entre a quantidade de informação e a sua qualidade. No entanto, o critério mais importante passa por ter um tempo de exposição tão curto quanto possível de modo a evitar artefactos de movimento[21].

Após a recolha de imagens, estas são enviadas para reconstrução e leitura. As imagens são reconstruídas utilizando métodos semelhantes aos utilizados em Tomografia Computorizada, gerando assim um conjunto de planos paralelos ao detetor. O processo de reconstrução da imagem pode ser efetuado com diferentes algoritmos, tais como *Shift-and-Add*, *Maximum Likelihood Expectation Maximization*, *Matrix Inversion Tomosynthesis* e ainda *Filtered Back*

Projection[23]. De todos os mencionados o mais utilizado é o *Shift-and-Add* onde apenas os dados do plano de interesse se mantêm focados, sendo que os restantes (pertencentes a outros planos) ficam desfocados[24].

Os detetores utilizados nas máquinas de tomossíntese digital mamária são, regra geral, de selénio amorfo. Este tipo de detetores convertem diretamente a energia recebida proveniente dos raios-X em energia elétrica e possuem uma eficácia de deteção superior a 95%. Esta última característica é essencial dado que as doses utilizadas no processo de aquisição são muito baixas e é necessário que muita pouca informação seja perdida. O detetor utilizado pode ainda ser estacionário ou móvel. O primeiro, como o nome indica, não se movimenta durante a exposição. Já o segundo move-se simultaneamente com a ampola. Este último tipo de detetor apresenta um maior campo de visão e permite uma melhor inclusão de tecidos mamários periféricos[24].

1.1.2.2. *Vantagens e desvantagens da Tomossíntese Digital Mamária*

Como todas as técnicas de imagiologia existentes, a tomossíntese digital mamária apresenta as suas vantagens e desvantagens.

Começando pelas vantagens apresentadas por esta técnica, pode-se referir a informação tridimensional da mama que é possível devido à aquisição de várias imagens com informação diferente. Se o especialista analisar os vários cortes que são obtidos num exame de tomossíntese digital mamária consegue identificar e caracterizar melhor as possíveis lesões [21]. Outra vantagem que se rapidamente extrai da utilização desta técnica é a diminuição ou eliminação do problema da sobreposição de tecidos. Este problema é uma das maiores desvantagens da utilização da mamografia convencional, mas devido ao mecanismo de aquisição de imagens da tomossíntese digital mamária é facilmente ultrapassado[24]. A compressão da mama leva muitos pacientes a evitar a realização de exames de mamografia. No entanto, esta compressão é necessária nessa técnica para diminuir o efeito da sobreposição dos tecidos. Como este problema pode ser resolvido pelo método de aquisição da tomossíntese digital mamária, a compressão efetuada pode ser menor e serve apenas para imobilizar a mama e reduzir artefactos de movimento[24]. Outra vantagem referida por vários estudos é a redução do pedido de novos exames – *recall rate*. Esta vantagem deriva das vantagens já referidas atrás, permitindo analisar a mama corte a corte e evitando situações mais ambíguas. Devido à redução da realização de novos exames existe uma diminuição de custos associados a exames complementares como ressonância magnética ou ecografia, bem como a diminuição do incómodo para os pacientes dado que não terão de disponibilizar mais tempo para a realização de exames. Nos casos onde seria necessário um segundo exame que que recorresse a técnicas semelhantes à tomossíntese, os pacientes são expostos a uma menor dose sendo esta também uma vantagem indireta da utilização da tomossíntese digital mamária[21].

Relativamente às desvantagens associadas à tomossíntese são referidas principalmente quatro. A primeira é o aparecimento de artefactos de movimento devido à movimentação da ampola. Estes artefactos são uma fonte de preocupação e tem-se tentado diminuir o seu efeito nas imagens obtidas[24]. Outra desvantagem é o maior tempo de exame. Apesar de o tempo de exame não estar, no caso da tomossíntese digital mamária, relacionado com uma maior exposição a radiação, este incremento no tempo pode ser incómodo tanto para pacientes como para os técnicos que realizam vários exames por dia[24]. Existe ainda a

necessidade de habituação dos especialistas e técnicos à tomossíntese digital mamária pode atrasar a sua completa implementação em ambiente clínico[24]. Por fim, a análise das imagens obtidas requer mais tempo por parte do médico, dado que este terá que analisar os vários planos em vez da imagem única obtida na mamografia.

1.1.2.3. Estado da Arte da Tomossíntese Digital Mamária

A tomossíntese digital mamária utiliza os equipamentos já existentes criados para a mamografia digital de campo total. No entanto, várias das maiores empresas do ramo da imagiologia médica têm apostado no desenvolvimento de novos sistemas capazes de realizar tanto a mamografia digital de campo total a duas dimensões assim como a tomossíntese digital em quase três dimensões. As unidades criadas pela *Hologic Selenia Dimensions* foram aprovadas para uso clínico nos Estados Unidos da América e as unidades criadas pela *Siemens Mammomat Inspiration* estão disponíveis para serem utilizadas na Europa e nos EUA[25]. Recentemente, a *General Electric* viu os seus equipamentos a serem aprovados para uso clínico pela *Food and Drug Administration*, com a mesma aprovação facultada aos equipamentos mencionados anteriormente.

Em Portugal, os aparelhos de tomossíntese digital mamária começam agora a ficar cada vez mais presentes em muitos hospitais e clínicas. Na região de Lisboa existem cerca de 10, distribuídos por vários hospitais e clínicas como o Hospital da Luz ou o Instituto Português de Oncologia, sendo fabricado ou pela *Hologic* ou pela *Siemens*.

Apesar das grandes melhorias que a tomossíntese digital mamária trouxe para o campo da imagiologia e da deteção precoce do cancro da mama, existem algumas tentativas de melhorar as falhas que ainda apresenta. Uma tentativa de diminuir o tempo de aquisição e contrariar os efeitos causados pela movimentação da ampola foi conduzida por *G. Yang et al*[26]. Neste estudo, testaram uma fonte estática num sistema tradicional de tomossíntese digital mamária, onde se trocou o tradicional eixo de rotação por uma ampola de múltiplos feixes. Este estudo mostrou melhorias significativas ao nível do tempo de aquisição e da resolução espacial. Além deste estudo, também *Zhou W. et al* mostrou que o *motion blur* pode ser diminuído. Para tal, aplicaram a mesma substituição do estudo anterior e verificou-se que a qualidade de imagem depende muito dos algoritmos aplicados e que o *motion blur* pode ser reduzido com a utilização dos algoritmos adequados e a aplicação de filtros[27].

Apesar de já existirem algumas unidades a funcionar em ambiente clínico, ainda se efetuam testes para perceber se a tomossíntese digital mamária consegue ser suficientemente superior às mamografias convencional e digital de modo a poder ser utilizada como uma técnica determinante e cujos resultados não necessitem de validação de exames posteriores. No entanto, e apesar de ainda se conduzirem estes estudos, já existem clínicas que procederam à substituição da mamografia digital pela tomossíntese. Para tal, têm sido conduzidos estudos para analisar não só o comportamento desta técnica comparativamente a técnicas já implementadas, mas para perceber se traz vantagens a nível da clareza das imagens[16].

1.1.3. Densidade Mamária

A densidade mamária é um fator a ter em conta nos exames realizados para diagnóstico do cancro da mama. A realização de exames de prevenção é aconselhada a todas as mulheres com características bem definidas relativas à idade, ao seu historial médico e familiar, entre

outras. Em mamas com densidade elevada a detecção de tumores é mais difícil, pois existe uma maior facilidade de o tumor ser confundido ou ignorado[7].

A natural e gradual substituição de tecido fibroglandular (mais denso) por tecido adiposo (menos denso) que ocorre ao longo da vida da mulher faz com que a densidade mamária vá diminuindo[28].

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama é a densidade mamária[29]. Numa mama com elevada densidade mamária, o risco de desenvolvimento de cancro da mama aumenta entre quatro e seis vezes[30]. Dessa forma, têm sido realizados vários estudos para melhorar os exames de prevenção e para se obter uma classificação automática da densidade mamária. Estes estudos serão mencionados mais à frente, quando se abordar o estado da arte da classificação da densidade mamária.

1.1.3.1. Classificação da densidade mamária

Apesar de o método da palpação ser utilizado pelos médicos e como forma de autodiagnóstico, não é possível determinar a densidade mamária através deste método. Atualmente, a determinação da densidade mamária é realizada por médicos especializados na análise de mamografias que conhecem a relação entre a atenuação dos raios-x nos diferentes tipos de tecido existentes na mama e quais os resultados que geram numa imagem. As áreas mais claras da mamografia correspondem a áreas com tecido fibroglandular e mais denso e que as áreas mais escuras correspondem a áreas com tecido adiposo e, consequentemente, menos denso, como é visível na Figura 4 [31].

Apesar do conhecimento das características que os vários tipos de tecidos apresentam, sentiu-se a necessidade de se uniformizar as conclusões obtidas para melhor comunicação entre os vários médicos. Foi criado um método de classificação de *Wolfe* que consistia em quatro padrões de parênquima mamário ou seis categorias baseadas na estimativa visual da densidade mamária[32]. A *American College of Radiology* apresentou outro método de classificação mamária conhecido como *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS). Neste novo método de classificação da densidade mamária existem quatro categorias:

- BI-RADS 1: Mama com tecido predominantemente adiposo;
- BI-RADS 2: Mama com tecido fibroglandular disperso;
- BI-RADS 3: Mama de densidade heterogénea;
- BI-RADS 4: Mama muito densa.

À medida que o nível do BI-RADS aumenta a probabilidade de existirem lesões escondidas nas imagens aumenta, pois os tumores facilmente se confundem com tecidos mais densos[33].

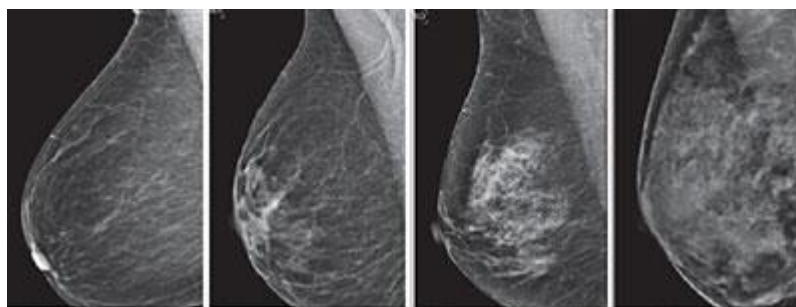


Figura 4: Imagens demonstrativas das diferentes densidades mamárias, aumentando de BI-RADS 1 (à esquerda) até BI-RADS 4 (à direita). Adaptado de [34]

1.1.3.2. Estado da arte da classificação da densidade mamária

Como referido anteriormente, a densidade mamária apresenta um papel importante seja ao nível dos exames de diagnóstico seja como fator de risco para o cancro da mama. Ao tomar-se consciência desta realidade, têm sido feitos esforços para que esta informação esteja presente nos relatórios médicos referentes aos exames preventivos realizados[28].

Os responsáveis pela classificação da densidade mamária são médicos especialistas que analisam as imagens médicas resultantes dos exames. Este procedimento coloca a responsabilidade nos médicos e leva a um possível aumento do erro humano associado a todas as classificações, mesmo com todos os esforços existentes para uniformizar os resultados entre médicos, bem como o seu constante treino. Surgiram então classificadores automáticos de densidade mamária que vieram ajudar os especialistas a determinar qual a classificação a atribuir à imagem e fornecer uma ferramenta para os apoiar nesta decisão[9].

Vários estudos têm sido realizados para melhorar as ferramentas facultadas aos especialistas. Num estudo realizado por uma equipa canadiana, é criada uma ferramenta a ser utilizada nos exames de rastreio que pode ser uma mais-valia para os especialistas, dado que fornece um medidor da percentagem de tecido denso numa imagem mamária. Para tal, o trabalho foi desenvolvido em quatro grandes passos: *display* da imagem de mamografia obtida, seleção de um *threshold* que permita separar a parte da imagem correspondente à mama do fundo, escolha de um outro *threshold* que permita identificar os limites de áreas da mama com diferentes densidades e por fim proceder ao cálculo da área da mama assim como da área densa da mama, podendo desta forma efetuar uma razão e obter a percentagem de tecido denso existente, como se pode observar na Figura 5[35].

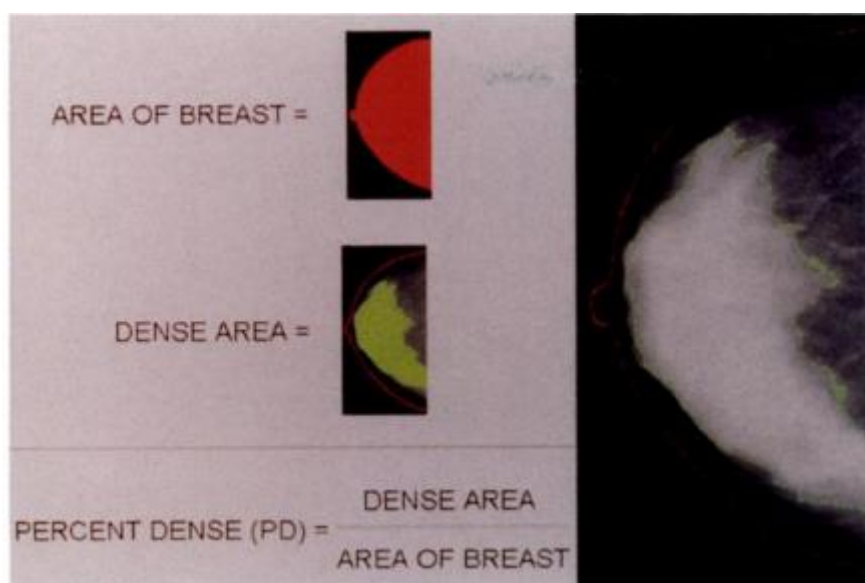


Figura 5: Exemplo de resultado obtido no estudo referido anteriormente. Retirada de [35]

Outra equipa, pertencente à Universidade de Girona, construiu um classificador automático da densidade mamária com base em imagens de mamografia. Este trabalho tem sofrido diversos desenvolvimentos e apresentado resultados cada vez mais promissores para que este tipo de classificadores possa ser colocado em ambiente clínico[36],[37],[38]. O trabalho desenvolvido por esta equipa de Girona consiste em 5 grandes passos. O primeiro é o Pré-Processamento de Imagem onde se procede à identificação da região mamária, a remoção da informação que não interessa e a aplicação de um filtro na imagem. O segundo passo é a Identificação de

Regiões com Tecidos Semelhantes. Neste passo utiliza-se *clustering* de modo a se obter os dois grupos de interesse que corresponderão ao tecido fibroglandular e ao tecido adiposo. O terceiro passo é a Extração de Características no qual se obtêm as características morfológicas e as características texturais. O quarto passo é a Classificação onde se classifica a imagem com base nos resultados obtidos e de acordo com o sistema BI-RADS. Por fim, o último passo é a Avaliação. Neste passo procede-se à avaliação do modelo para perceber a sua fiabilidade[36].

Os resultados associados aos classificadores têm vindo a mostrar melhorias consideráveis. Em 2005, e como se pode observar em [9], os resultados eram de apenas 47% de acertos. Em 2008 tem-se um grande salto nesta percentagem e é apresentada uma percentagem de acertos de 86%[36]. No último trabalho desenvolvido, em 2012, a percentagem de casos classificados corretamente comparativamente à base de dados da *Mammographic Image Analysis Society* é de 92%[37]. Este valor é claramente promissor e mostra que a aposta feita no desenvolvimento destes algoritmos é para continuar e que, apesar de apresentar já muito bons resultados, ainda há algum espaço para evoluir.

Apesar de serem apresentados resultados fiáveis nestes classificadores, ainda não foi desenvolvido qualquer classificador deste tipo para a técnica da tomossíntese digital mamária. Um classificador que seja criado e adaptado a esta técnica tem potencial para obter melhores resultados que os apresentados acima, nomeadamente devido à possibilidade de análise fatia a fatia – eliminando assim artefactos produzidos pela sobreposição de tecidos - e por permitir aos médicos uma avaliação mais fiável da densidade mamária, com a qual se treinará o modelo.

1.2. Objetivos e Organização da Dissertação

Tal como referido, é necessário criar-se ferramentas que apoiem a técnica da tomossíntese para a sua implementação em ambiente clínico. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo contribuir para o desenvolvimento de um classificador automático de densidade mamária para análise de imagens de tomossíntese. Para tal, o modelo será desenvolvido utilizando a linguagem de programação MatLab® e serão criados os algoritmos necessários para se obterem os resultados necessários. De modo a se treinar e avaliar os vários modelos necessários foram utilizadas imagens anonimizadas fornecidas pela EMSOR e pelo Hospital da Luz.

Esta dissertação organiza-se da seguinte forma:

No Capítulo 2 são explicitados a metodologia utilizada e os materiais utilizados na elaboração da dissertação. Em primeiro lugar são apresentados os vários passos necessários para a obtenção dos resultados pretendidos, referindo a criação do elemento com a informação da imagem, a criação e treino do modelo, a obtenção dos resultados e a sua avaliação. De seguida mostram-se os materiais utilizados, ou seja, as imagens utilizadas no decorrer deste trabalho.

No Capítulo 3 são apresentados os resultados obtidos e procede-se à sua análise no contexto do modelo em que se inserem.

No Capítulo 4 é efetuada uma análise mais geral de todos os resultados obtidos, referindo ainda as possíveis condicionantes a eles associados.

Por fim, no Capítulo 5, são apresentadas algumas conclusões deste trabalho e ainda quais as melhorias ou procedimentos adicionais que podem ser efetuadas para continuar e melhorar o que aqui foi apresentado.

2. Métodos e Materiais

2.1. Metodologia Utilizada

De modo a se poder concretizar o que era proposto neste trabalho, foi necessário desenvolver vários algoritmos que permitissem analisar as imagens mamárias introduzidas e atribuir-lhes uma classificação dependente da sua densidade. Para tal foram criados algoritmos de dois tipos: um para criar os vetores com as informações necessárias de cada imagem e o outro para criar, treinar e testar os vetores criados, sendo utilizado a *k-fold cross-validation* no processo de aprendizagem e validação dos modelos, como se verá adiante. Por fim, e após a obtenção dos resultados, estes são avaliados com base em vários parâmetros considerados relevantes neste trabalho. Este procedimento encontra-se representado na Figura 6, sendo os vários subprocessos apresentados nas Figura 7, e Figura 9. De referir que os três subprocessos que se encontram na linha de cima da Figura 8 são independentes entre si.

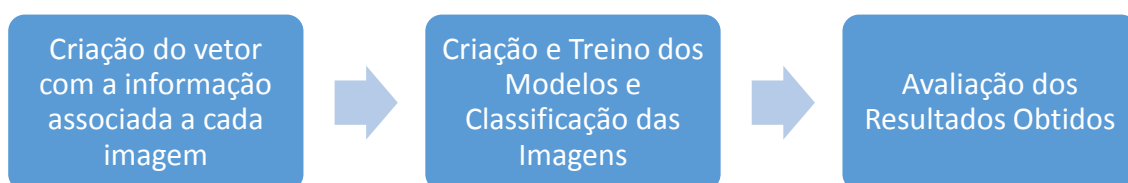


Figura 6: Esquema de funcionamento do procedimento utilizado

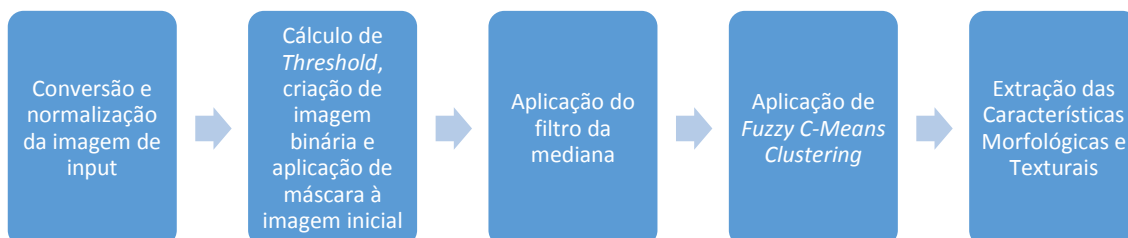


Figura 7: Esquema dos subprocessos associados ao passo "Criação do elemento com a informação associada a cada imagem"

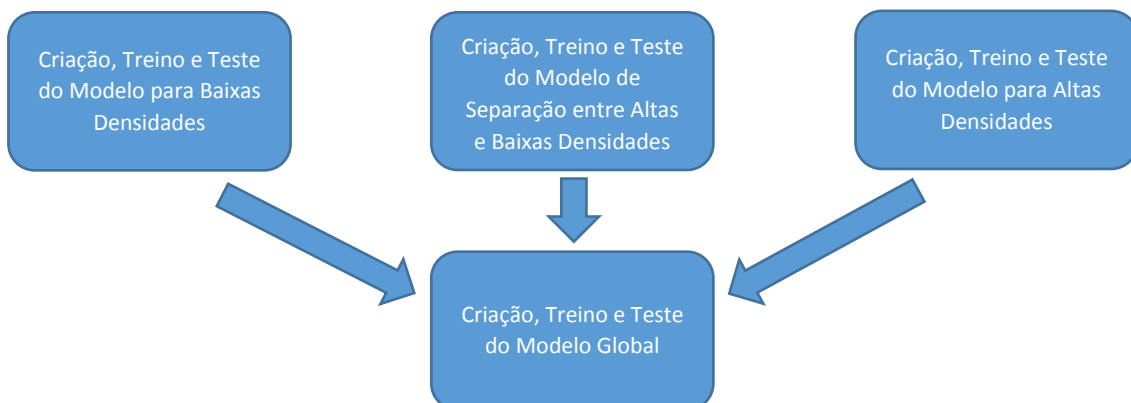


Figura 8: Esquema dos subprocessos associados ao passo "Criação e Treino dos Modelos e Classificação das Imagens".

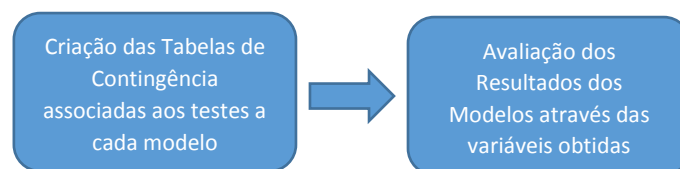


Figura 9: Esquema dos subprocessos associados ao passo "Avaliação dos Resultados Obtidos"

2.1.1. Criação do vetor com a informação associada a cada imagem

Neste primeiro algoritmo tem-se como objetivo a criação de vetores que contenham toda a informação (morfológica e textural) necessária para a correta descrição da imagem. Assim, e para facilitar a sua compreensão, o algoritmo está dividido em diferentes passos explicitados nas secções 2.1.1.1, 2.1.1.2, 2.1.1.3, 2.1.1.4 e 2.1.1.5.

2.1.1.1. Conversão e normalização da imagem de input

O programa começa por receber o volume de imagens correspondentes a um exame que lhe é dada como *input* (por norma imagens do tipo DICOM) e é selecionada uma *slice* que será considerada representativa da mama, obtendo assim um elemento 2D e com o qual é possível trabalhar. Foi sempre considerada a fatia mais próxima do meio da mama com o intuito de se evitar artefactos que possam existir mais perto da superfície. Após isto, é feita a conversão para tipo *double* utilizado para tal a função nativa do MatLab® *im2double*. Esta função converte imagens de diferentes tipos (uint8, uint16, entre outros) numa variável do tipo *double*, facilitando o trabalho com os dados introduzidos.

Após esta conversão é realizada a normalização da imagem através da divisão dos valores de cada *pixel* pelo valor máximo da imagem. Esta normalização torna-se necessária pois imagens diferentes apresentam valores de densidade em escalas diferentes. Ao se normalizar as imagens colocam-se todas as imagens na mesma escala, dado que os valores dos pixels estarão todos entre 0 e 1, tal como se pode observar nas Figura 10, Figura 11, Figura 12 e Figura 13.

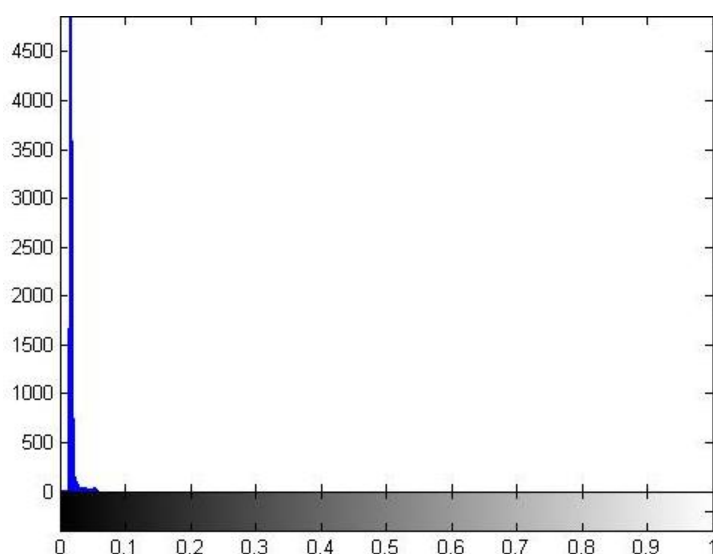


Figura 10: Histograma de uma imagem BI-RADS 2 antes de ser normalizada

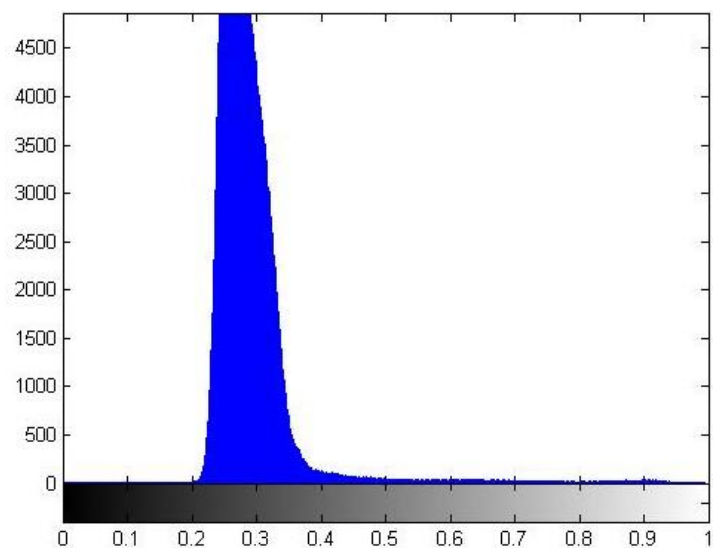


Figura 11: Histograma de uma imagem BI-RADS 2 após a normalização

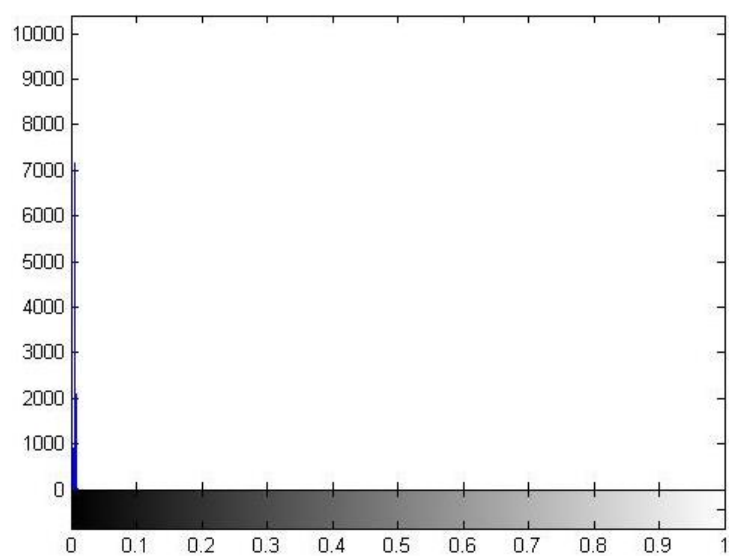


Figura 12: Histograma de uma imagem BI-RADS 3 antes de ser normalizada

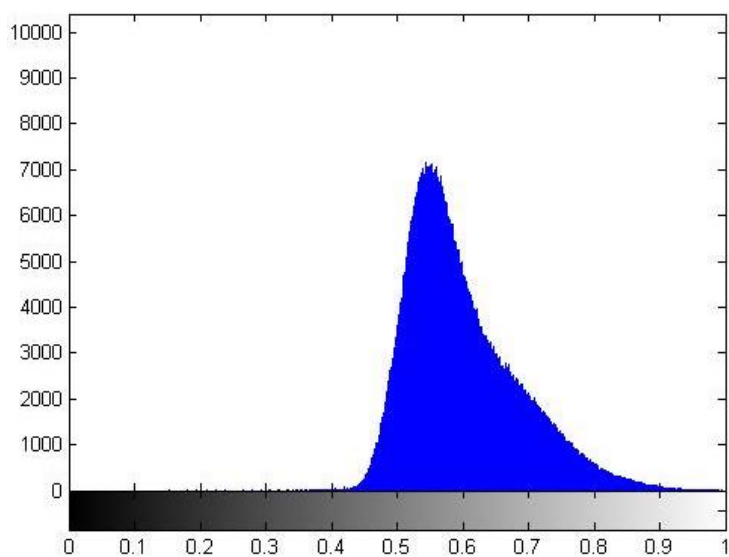


Figura 13: Histograma de uma imagem BI-RADS 3 após a normalização

2.1.1.2. Cálculo de *Threshold*, criação de imagem binária e aplicação de máscara à imagem inicial

Neste passo é feito o cálculo do *threshold* da imagem recorrendo à função nativa *graythresh*. Esta função baseia-se no método de Otsu que escolhe o limiar (*threshold*) que minimiza a variância intraclasse dos pixels pretos e brancos[39].

O limiar obtido nesta função é utilizado posteriormente na função *im2bw* que converte uma imagem com vários valores de intensidade numa imagem binarizada, baseado no valor de limiar obtido, mas mantendo as mesmas dimensões da imagem original. Neste passo vê-se a real importância da obtenção de um limiar adequado. Se o *threshold* for muito elevado pode remover informação constante da mama, perdendo-se assim detalhe. Se, por outro lado, for muito baixo pode-se estar a incluir informação que não interessa e que vai diluir aquela que apresenta dados relevantes.

Após a binarização da imagem, esta nova representação é utilizada como máscara sendo subtraída à imagem original de modo a reduzir-se a quantidade de ruído existente na transição entre o fundo e a mama. Esse efeito é verificável na Figura 16 que resulta da subtração da Figura 15 à Figura 14.

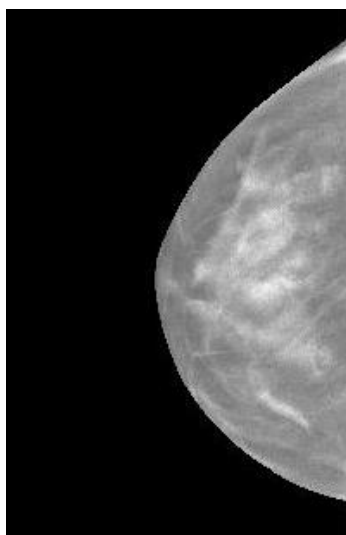


Figura 14: Imagem Normalizada



Figura 15: Máscara a aplicar na imagem normalizada

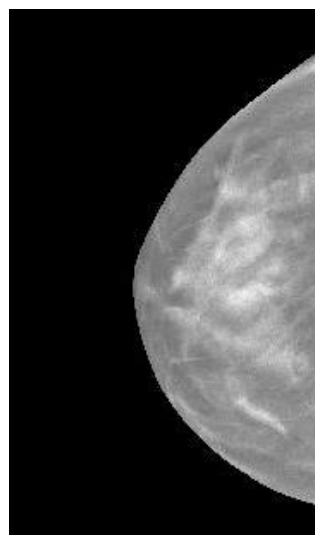


Figura 16: Imagem após a aplicação da máscara

2.1.1.3. Aplicação do filtro da mediana

Após se aplicar a máscara para a remoção do ruído existente na transição entre o fundo e a mama e em algumas estruturas identificáveis na mama, é aplicado um filtro da mediana de modo a reduzir algum do ruído existente em toda a imagem, como é observável na Figura 17. Para tal é utilizada a função *medfilt2* com todos os parâmetros por defeito. Os parâmetros em causa são o tamanho da vizinhança – tendo um valor por defeito de 3x3 – e o preenchimento da matriz – que por defeito é preenchida com zeros. Neste caso é então efetuado, para cada *pixel*, um cálculo do valor médio dos valores numa vizinhança 3x3 sendo este valor atribuído ao *pixel* em questão. Apesar de não apresentar grande relevância, pois a grande maioria dos valores relevantes para o estudo se encontram em posições mais centrais, nas fronteiras da imagem podem existir algumas distorções por não apresentarem a vizinhança completa.

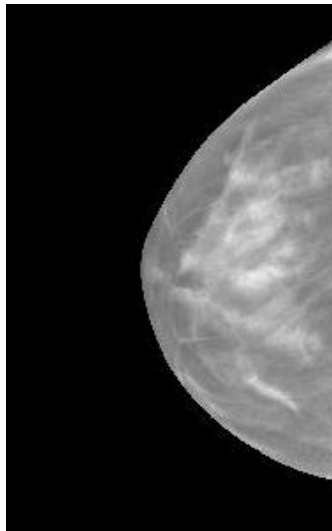


Figura 17: Imagem após a aplicação do filtro da mediana

2.1.1.4. Aplicação de Fuzzy C-Means Clustering

Para se proceder à necessária divisão entre dados referentes ao tecido denso e dados referentes ao tecido adiposo, foi utilizada o *Fuzzy C-Means Clustering*.

Este método é, tal como o nome indica, uma forma de agrupamento de dados em determinados grupos definidos pelo utilizador. No entanto, as abordagens mais tradicionais organizam os dados em n grupos separados e completamente disjuntos, sendo cada dado pertencente a apenas um dos grupos. Ao se utilizar o *fuzzy clustering* cada dado vai apresentar uma função de pertença a cada um dos grupos ou *clusters*, que vai sendo alterada por cada iteração da função. Isto leva a que a separação entre os grupos seja mais indistinta, dado que cada dado apresenta similaridades em diferentes graus com cada *cluster*[40]. Além disso, este método fornece ainda o valor central de cada *cluster* pelo que os valores da função de pertença vão sendo alterados consoante a sua proximidade a cada centro determinado. Se, por exemplo, forem apresentados dois grupos com centros diferentes e o valor atual não se encontrar no ponto médio entre os dois centros, vão existir diferenças nas funções de pertença associadas a cada um dos *clusters* como podemos verificar na Figura 18.

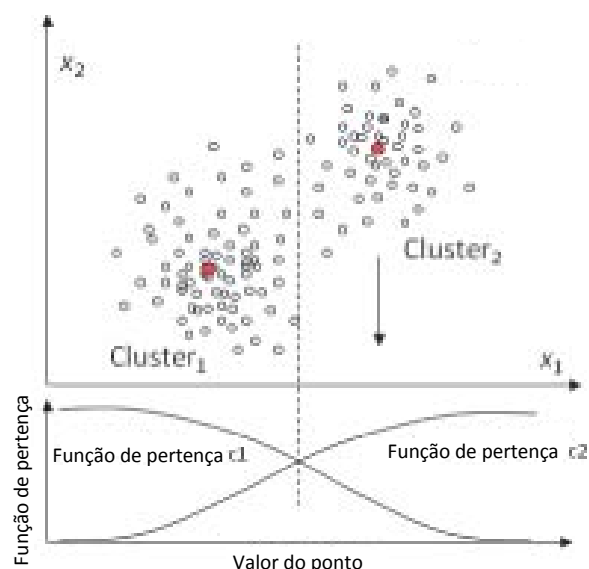


Figura 18: Exemplo do resultado da aplicação da fuzzy C-means clustering a um conjunto de dados. Adaptada de [41]

Para se proceder à utilização do método em causa foi necessário eliminar-se o fundo, cuja informação iria adulterar em grande escala o resultado obtido. Assim, e com base na informação constante da máscara criada anteriormente, criou-se uma nova matriz apenas com os dados referentes à parte da imagem que continha a mama.

Após a criação desta nova matriz, procedeu-se à aplicação de *fuzzy c-means clustering*. Para tal recorreu-se à função *fcm* do MatLab® que recebe como *input* os dados que se pretende separar, o número de grupos que se quer criar e ainda um conjunto de opções que foram enviadas com os valores por defeito. Nestas opções consta o expoente da função de pertença – por defeito é dois – que influencia o grau de *overlap* entre os *clusters* e, consequentemente, os valores da função de pertença; consta também o número máximo de iterações – apresentando um valor por defeito de 100; consta ainda uma opção de aparecimento da função objetivo – foi colocada a opção para não aparecer este valor. O *output* desta função fornece os dois valores centrais dos grupos pretendidos e ainda a função de pertença a cada grupo para todos os valores.

Com base nos resultados obtidos, foi necessário agrupar a informação relativa a cada *cluster*. Para tal, assumiu-se o valor central mais elevado como sendo o valor associado à parte densa da mama e o valor central mais baixo como sendo da parte adiposa. Em seguida, comparou-se os valores da função de pertença para cada grupo. Se o valor da função de pertença associada ao grupo denso for superior, então considera-se que aquele ponto pertence ao *cluster* denso. Caso contrário, considera-se que aquele ponto pertence ao *cluster* adiposo. No final deste procedimento, obtem-se dois vetores diferentes que, em conjunto, contêm todos os pontos da imagem da mama.

2.1.1.5. Extração das Características Morfológicas e Texturais

Com a criação dos dois grupos de dados, torna-se importante extrair as características associadas a cada um deles, tanto morfológicas como texturais. As características extraídas foram escolhidas com base na informação apresentada em [9].

Como características morfológicas obteve-se a área relativa, o valor médio, o desvio padrão, a obliquidade e a curtose de cada grupo.

Para a área relativa, dividiu-se o número de elementos de cada grupo pelo número total de elementos. Para o valor médio é utilizada a função *mean* que calcula a média de todos os elementos do grupo. Relativamente ao desvio padrão, é utilizada a função *std* que fornece o desvio padrão associado a cada grupo. A obliquidade da distribuição é calculada através da função *skewness* que retorna a assimetria existente na distribuição dos dados de cada grupo. A obliquidade pode apresentar valores positivos, negativos ou nulos e é dada pela seguinte equação:

$$v = \frac{m_3(\mu)}{\sigma^3}$$

Onde $m_3(\mu)$ é o terceiro momento central e σ é o desvio-padrão. Este valor dá-nos informação sobre a assimetria existente na distribuição: se for negativo a distribuição apresenta uma maior quantidade de valores abaixo da média – uma cauda esquerda -, se for positivo a distribuição apresenta uma maior quantidade de valores acima da média – uma cauda direita - e se o valor for nulo, a distribuição é aproximadamente simétrica.

A curtose indica-nos o grau de achatamento da curva. As distribuições mais achatadas apresentam uma maior dispersão de valores pelos extremos da curva e as distribuições mais altas têm uma maior concentração de valores em torno da média. A curtose varia no intervalo de $[-2, +\infty[$ e quanto maior o seu valor maior é a probabilidade de a distribuição apresentar valores longe da média. A curtose é dada por:

$$k = \frac{m_4(\mu)}{\sigma^4}$$

Relativamente à obtenção das características texturais, foi necessário recriar a imagem (normalizada) com o fundo incluído. Com esta nova imagem procedeu-se à criação de matrizes de coocorrência através da função *graycomatrix*. Esta função retorna uma matriz com informação sobre a quantidade de vezes que várias combinações de valores de pixels ocorre numa vizinhança definida, como se pode observar na Figura 19. Após a construção desta matriz é utilizada a função *GLCM_Features1*, criada por Avinash Uppuluri, que obtém as características texturais pretendidas com base nas matrizes criadas. Apesar de na Figura 19 ser utilizada uma aproximação unidirecional, neste trabalho foram comparados pixels vizinhos horizontalmente, a 0º, em ambos os sentidos de modo a se obter uma informação mais completa sobre a vizinhança de cada *pixel*.

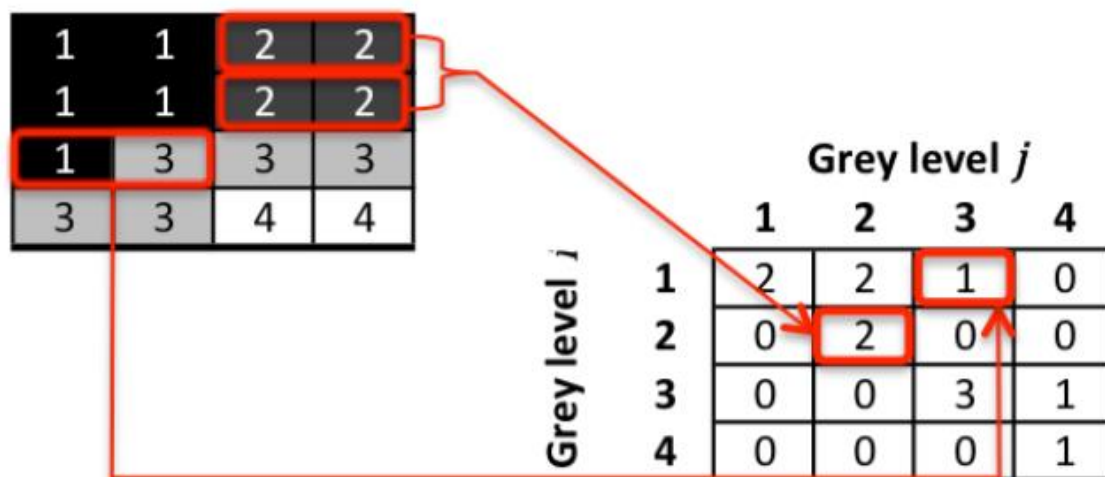


Figura 19: Exemplo de construção e funcionamento de uma tabela de coocorrência. Adaptado de [42]

Após a obtenção de todas as características necessárias, é preciso agrupar toda essa informação numa única variável que permita construir o modelo mais tarde. Para isso criou-se um vetor com 26 posições por imagem que permitiu o armazenamento das 10 características morfológicas (5 por cada *cluster*) e 16 características texturais correspondentes à imagem completa.

2.1.2. Criação e Treino dos Modelos e Classificação das Imagens

Após a obtenção dos elementos com a informação de cada imagem, é necessário criar e treinar os modelos que permitirão classificar as imagens. De modo a treinar os modelos utilizou-se uma *support vector machine* que permite criar modelos de separação entre duas classes. Para efetuar esta separação entre as duas classes é obtido um hiperplano, ilustrado na Figura 20, que melhor separa os dados de diferentes classes, ou seja, que apresenta uma maior margem entre os vetores de suporte que são, nada mais, nada menos, os dados de cada classe mais próximos do hiperplano[43]. Como referido, este modo de criação e treino de modelos permite efetuar a separação apenas entre duas classes. No entanto, e como já referido, existem quatro classes de densidade mamária. Para solucionar este problema, optou-se por uma classificação faseada. Numa primeira instância existe uma separação entre as altas e as baixas densidades. Depois, com base nos resultados desta primeira classificação, passa-se ao segundo modelo de classificação onde existe separação entre BI-RADS 1 e BI-RADS 2 para as baixas densidades e entre BI-RADS 3 e BI-RADS 4 para as altas densidades.

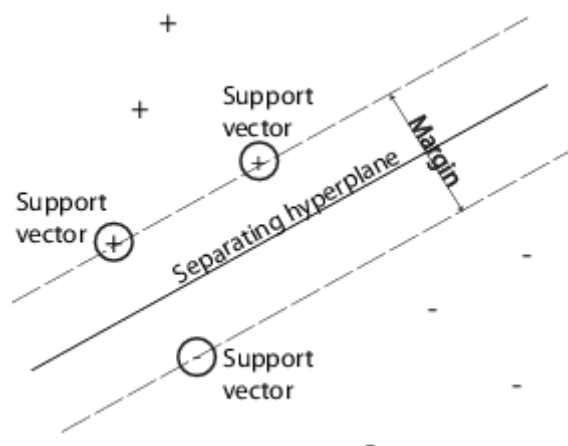


Figura 20: Esquema de funcionamento de uma máquina de vetores de suporte. Adaptada de [43].

Para criar este modelo é utilizado um conjunto inicial de dados que servirá como dados de aprendizagem para a criação do modelo. Além desse conjunto de dados são também fornecidas as classes a que cada conjunto de dados corresponde. Esta informação é atribuída pelos médicos especialistas a cada imagem, sendo considerada como a verdade. Tendo por base esta informação é possível criar-se um modelo passível de ser utilizado para classificar dados diferentes dos utilizados para o treino.

Neste caso, e como se apresenta uma amostra reduzida, foi necessário utilizar-se o método de *k-fold cross-validation*. Neste método existe uma separação da amostra total em k grupos que são exclusivos, não podendo haver qualquer sobreposição entre eles, e que devem apresentar dimensões iguais ou muito semelhantes. Tendo os diferentes grupos criados, o modelo é treinado k vezes onde existe um grupo de teste e $k-1$ grupos de treino. Este grupo de teste vai rodando até que todos os grupos tenham sido utilizado como teste ao modelo, sendo registados os resultados de cada teste[44].

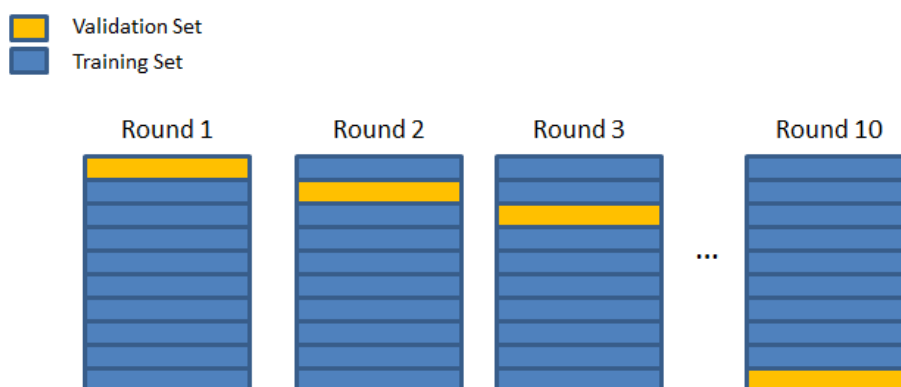


Figura 21: Exemplo de funcionamento do método de *k-fold cross-validation*. Adaptado de [45].

Na criação, treino e teste dos modelos, foi executado o *script* dos 4 criados que permitia obter os resultados pretendidos. Para tal, e para se obter diferentes resultados, o *script* foi corrido tantas vezes quantas as necessárias até se ter realizado todos os testes necessários, sempre com diferentes dados de entrada e, consequentemente, resultados.

Existe então um primeiro *script* que recebe informação de todas as imagens disponíveis e que faz a classificação entre altas e baixas densidades. Existe um segundo que depende deste e que faz a classificação entre BI-RADS 1 e BI-RADS 2 para as imagens que tenham sido consideradas

como de baixa densidade pelo primeiro modelo e entre BI-RADS 3 e BI-RADS 4 para as imagens que tenham sido consideradas como de alta densidade pelo modelo anterior. Para avaliar o funcionamento deste tipo de modelo, foram ainda realizados testes que visavam apenas as imagens de alta ou de baixa densidade. Estes testes permitem assim perceber qual a precisão em densidades próximas.

Para se proceder aos testes necessários, é criada inicialmente uma matriz que contém toda a informação relevante sobre as imagens definidas como imagens de treino para aquele caso, bem como a indicação da classe/grupo a que pertencem. Com base nas informações de cada imagem, bem como a que classe pertencem, é criado o modelo de teste através da função *svmtrain*. Este modelo será posteriormente utilizado para classificar os dados de treino.

Após a criação do modelo, é criada a matriz que contém as informações relativas às imagens de teste. Nesta matriz não existe qualquer dado sobre a que grupo pertencem, podendo assim ser classificadas pelo recém-criado modelo. Após a criação desta matriz, é chamada a função *svmclassify* que, com base na matriz de teste e no modelo criado, fornece os resultados de cada imagem que pode ser posteriormente comparada com a informação fornecida pelos especialistas.

Depois da obtenção dos resultados de cada teste são criadas tabelas de contingência para cada um e, posteriormente, uma tabela geral que agrupa os resultados de todos os testes efetuados e cuja avaliação nos dará informação sobre o modelo criado e a sua eficácia.

Para facilitar a perceção do procedimento utilizado, a Figura 22 apresenta um esquema dos passos tomados.

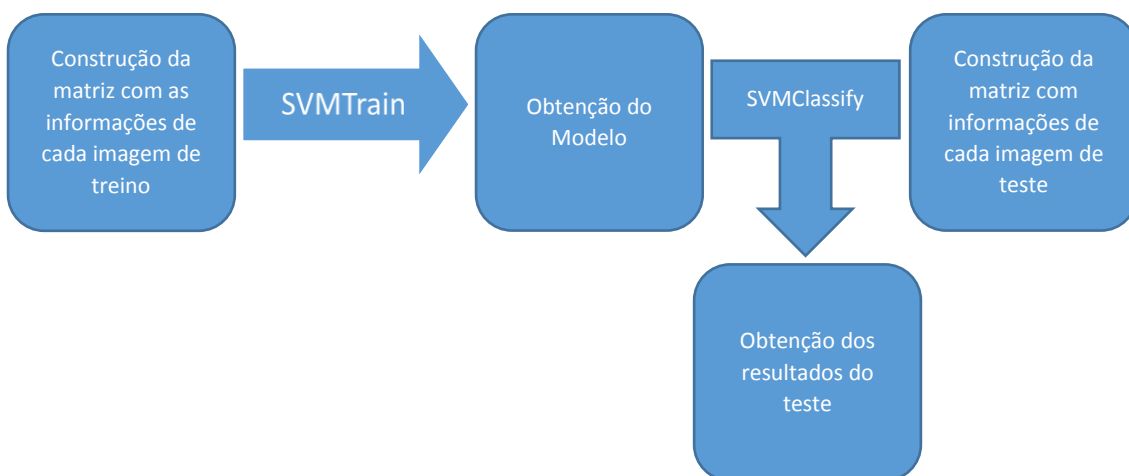


Figura 22: Esquema de funcionamento da criação, treino e teste dos modelos

2.1.3. Avaliação dos Resultados Obtidos

Para se avaliar as respostas dadas pelos diferentes modelos, utilizaram-se diferentes variáveis que fornecem informação relevante. Estas variáveis são obtidas através de equações que têm por base os dados de tabelas de contingência adequadas apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Exemplo de Tabela de Contingência e alguns cálculos associados

		Esperado/Verdade		
		Positivo	Negativo	
Previsto/ Obtido	Positivo	Verdadeiro Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)	Valor Preditivo Positivo $VPP = \frac{VP}{VP+FP}$
	Negativo	Falso Negativo (FN)	Verdadeiro Negativo (VN)	Valor Preditivo Negativo $VPN = \frac{VN}{VN+FN}$
		Sensibilidade $S = \frac{VP}{VP+FN}$	Especificidade $E = \frac{VN}{VN+FP}$	Precisão $P = \frac{VP + VN}{VP + VN + FN + FP}$

As primeiras variáveis a ser utilizadas são a sensibilidade e a especificidade, que são utilizadas na avaliação da capacidade de diagnóstico[46]. A sensibilidade fornece-nos a proporção de verdadeiros positivos que são corretamente identificados como tal, ao passo que a especificidade indica a proporção de verdadeiros negativos identificados corretamente[46]. As equações que determinam o valor de sensibilidade e especificidade (em percentagem) são, respetivamente:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100\%$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100\%$$

Além destas duas, considerou-se também importante perceber qual a precisão do modelo, que nos indica que percentagem de positivos e negativos foram corretamente assinalados como tal. Para tal, foi utilizada a seguinte equação:

$$P = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \times 100\%$$

Também se considerou importante calcular o valor preditivo negativo e o valor preditivo positivo. O primeiro valor indica qual a probabilidade de acertar caso o teste retorne negativo

e o segundo valor indica a probabilidade de acertar caso o teste retorne positivo. Para se obter estes valores foram utilizadas as seguintes equações:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100\%$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100\%$$

De referir que, para todas as equações, se considerou como “positivo” o valor de densidade mais elevado (Alta Densidade, BI-RADS 2 e BI-RADS 4) e como “negativo” o valor de menor densidade (Baixa Densidade, BI-RADS 1 e BI-RADS 3), como será visível no capítulo 3. Assim sendo, é possível estabelecer-se uma analogia e criar-se tabelas de contingência como a demonstrada abaixo (Tabela 2), onde as mesmas regras e equações se aplicam.

Tabela 2: Exemplo de Tabela de Contingência a ser utilizada ao longo deste trabalho

		Esperado/Verdade		
		Alta Densidade, BI-RADS 2/4	Baixa Densidade, BI-RADS 1/3	
Previsto/ Obtido	Alta Densidade, BI-RADS 2/4	Verdadeira Alta Densidade (VAD)	Falsa Alta Densidade (FAD)	Valor Preditivo de Altas Densidades $VPAD = \frac{VAD}{VAD + FAD}$
	Baixa Densidade, BI-RADS 1/3	Falsa Baixa Densidade (FBD)	Verdadeira Baixa Densidade (VBD)	Valor Preditivo de Baixas Densidades $VPDB = \frac{VBD}{VBD + FBD}$
		Precisão de Altas Densidades $PAD = \frac{VAD}{VAD + FBD}$	Precisão de Baixas Densidades $PBD = \frac{VBD}{VBD + FAD}$	Precisão Geral $PG = \frac{VAD + VBD}{VAD + VBD + FBD + FAD}$

2.2. Materiais Utilizados

Devido às características do trabalho desenvolvido, a necessidade de materiais para o projeto passa por imagens médicas de tomossíntese mamária digital, em tanta quantidade quanto possível. Esta necessidade de imagens médicas passa pelo aumento de fiabilidade dos modelos criados, pois só com muitas imagens é possível criar-se modelos abrangentes e que sejam resistentes a variações entre as imagens. As imagens utilizadas para o desenvolvimento deste

estudo foram obtidas de duas fontes diferentes. O primeiro conjunto de imagens proveio de um equipamento de tomossíntese fabricado pela *Hologic* e o segundo proveio de um equipamento fabricado pela Siemens. Apesar de existirem grandes necessidades de imagens para se construir um modelo robusto e fiável, foi apenas possível obter 48 imagens classificadas por médicos especialistas, sendo 31 destas obtidas com o equipamento da *Hologic* e as restantes 17 obtidas com o equipamento da *Siemens*.

2.2.1. Imagens obtidas com um equipamento da Hologic

Estas imagens foram fornecidas pela empresa EMSOR que é a representante da *Hologic* em Portugal. Todas as imagens encontram-se anonimizadas e foram classificadas por um parceiro clínico da empresa em Espanha. O equipamento utilizado para obtenção das imagens foi o *Selenia Dimensions*, fabricado pela *Hologic*, resultando em imagens como as que podemos ver nas próximas figuras. Das 31 imagens cedidas pela EMSOR, oito foram classificadas como BI-RADS 1, dez como BI-RADS 2, oito como BI-RADS 3 e cinco como BI-RADS 4. As imagens que se seguem são exemplificativas das obtidas pelo equipamento referido.

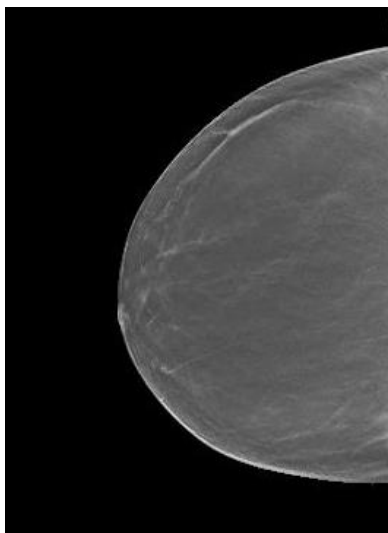


Figura 23: Imagem classificada como BI-RADS 1, obtida com o equipamento da Hologic

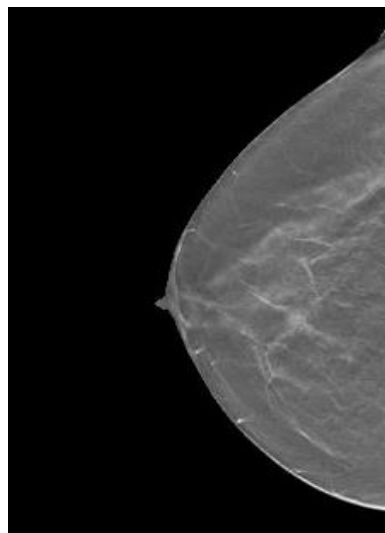


Figura 24: Imagem classificada como BI-RADS 2, obtida com o equipamento da Hologic

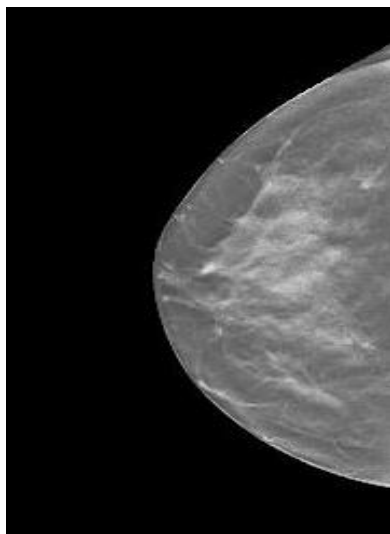


Figura 25: Imagem classificada como BI-RADS 3, obtida com o equipamento da Hologic

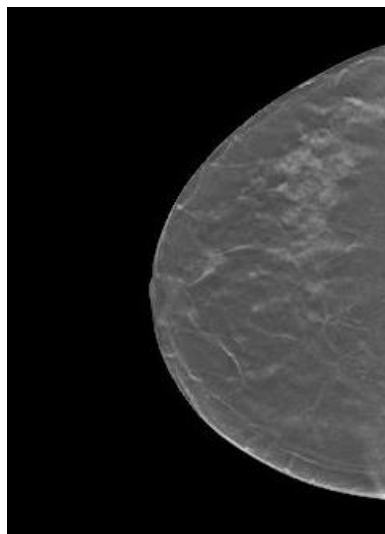


Figura 26: Imagem classificada como BI-RADS 4, obtida com o equipamento da Hologic

2.2.2. Imagens obtidas com um equipamento da Siemens

Estas imagens foram fornecidas pelo Hospital da Luz que tem um equipamento Siemens nas suas instalações. Tal como anteriormente, todas as imagens encontram-se anonimizadas e foram classificadas pelo corpo clínico do Hospital da Luz. O equipamento utilizado para obtenção das imagens foi o MAMMOMAT Inspiration®, fabricado pela Siemens, resultando nas imagens que podemos ver nas próximas figuras. Das 17 imagens cedidas pelo Hospital da Luz, seis foram classificadas como BI-RADS 2, oito como BI-RADS 3 e três como BI-RADS 4, não tendo sido fornecida qualquer imagem classificada como BI-RADS 1. Esta situação deve-se ao fato de o Hospital da Luz não realizar tomossíntese em todas as pacientes, mas somente aquelas que apresentem resultados suspeitos no exame de mamografia. Além disso, é também convicção dos médicos de que em mamas maioritariamente adiposas a mais-valia da tomossíntese não é significativa ao ponto de se realizar um segundo exame.

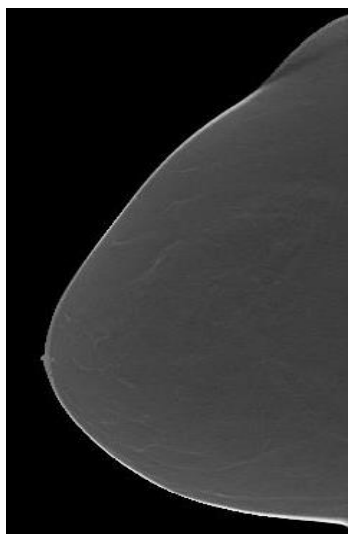


Figura 27: Imagem classificada como BI-RADS 2, obtida com o equipamento da Siemens

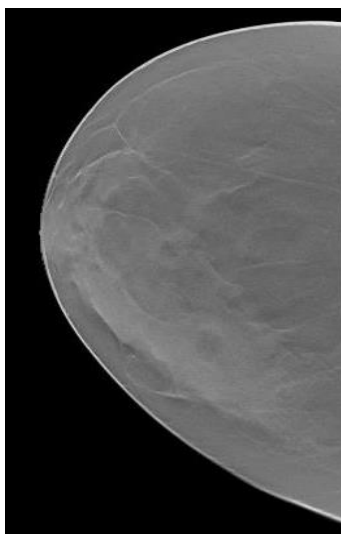


Figura 28: Imagem classificada como BI-RADS 3, obtida com o equipamento da Siemens

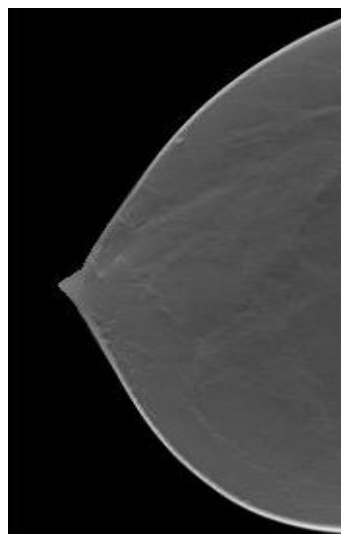


Figura 29: Imagem classificada como BI-RADS 4, obtida com o equipamento da Siemens

3. Resultados

3.1. Modelo de Separação de Altas e Baixas Densidades

Neste modelo são separadas as baixas densidades (BI-RADS 1 e 2) das altas densidades (BI-RADS 3 e 4). Foram efetuados 6 testes através do método de *k-fold cross-validation* e os resultados que se obtiveram são apresentados de seguida.

Tabela 3: Tabela de Contingência do 1º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades

		Valor Esperado (Densidade)	
		Alta	Baixa
Valor Obtido (Densidade)	Alta	2	1
	Baixa	2	3

Tabela 4: Tabela de Contingência do 2º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades

		Valor Esperado (Densidade)	
		Alta	Baixa
Valor Obtido (Densidade)	Alta	2	0
	Baixa	2	4

Tabela 5: Tabela de Contingência do 3º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades

		Valor Esperado (Densidade)	
		Alta	Baixa
Valor Obtido (Densidade)	Alta	2	2
	Baixa	2	2

Tabela 6: Tabela de Contingência do 4º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades

		Valor Esperado (Densidade)	
		Alta	Baixa
Valor Obtido (Densidade)	Alta	4	1
	Baixa	0	3

Tabela 7: Tabela de Contingência do 5º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades

		Valor Esperado (Densidade)	
		Alta	Baixa
Valor Obtido (Densidade)	Alta	2	0
	Baixa	2	4

Tabela 8: Tabela de Contingência do 6º teste efetuado com o modelo de separação de altas e baixas densidades

		Valor Esperado (Densidade)	
		Alta	Baixa
Valor Obtido (Densidade)	Alta	3	1
	Baixa	1	3

Com base nas tabelas acima apresentadas foi possível construir uma tabela geral associada a este modelo, a partir da qual se efetuaram os cálculos de avaliação do modelo.

Tabela 9: Tabela de Contingência geral para o modelo de separação de altas e baixas densidades, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de altas densidades, precisão de baixas densidades, precisão geral, valor preditivo de altas densidades e valor preditivo de baixas densidades

		Valor Esperado (Densidade)	
		Alta	Baixa
Valor Obtido (Densidade)	Alta	15	5
	Baixa	9	19

Tabela 10: Resultados do Modelo de Separação de Altas e Baixas Densidades, onde temos os valores referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 9 e das equações constantes no capítulo 2.1.3

Resultados do Modelo de Separação de Altas e Baixas Densidades				
Precisão de Altas Densidades	Precisão de Baixas Densidades	Precisão Geral	Valor Preditivo de Altas Densidades	Valor Preditivo de Baixas Densidades
62,5%	79,2%	70,8%	75,0%	67,9%

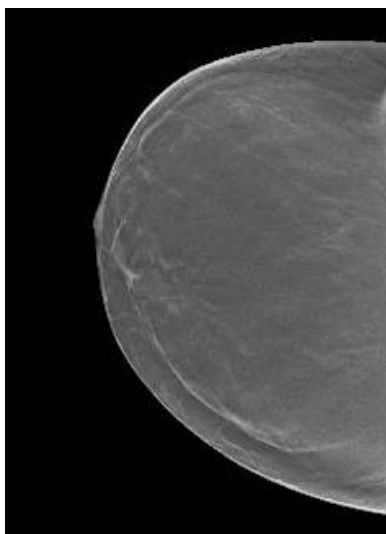


Figura 30: Verdadeira Baixa Densidade, onde uma imagem de baixa densidade foi corretamente identificada como tal

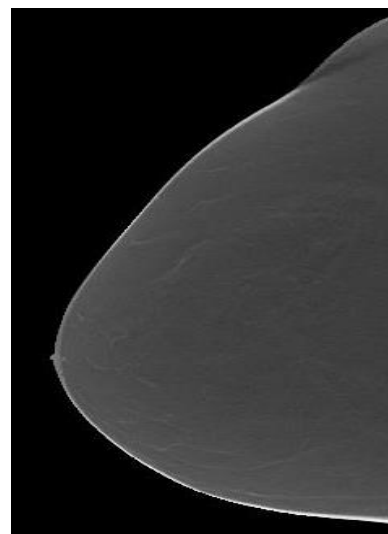


Figura 31: Falsa Alta Densidade, onde uma imagem de baixa densidade foi erradamente identificada como de alta densidade

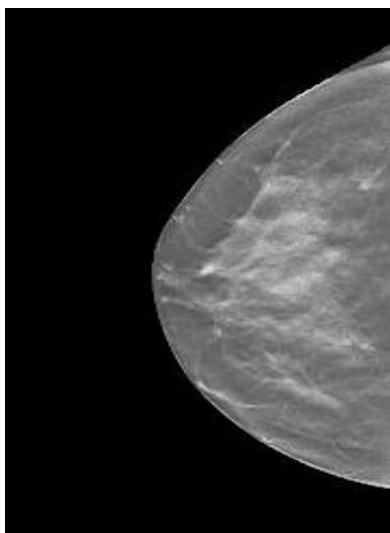


Figura 32: Verdadeira Alta Densidade, onde uma imagem de alta densidade foi corretamente identificada como tal

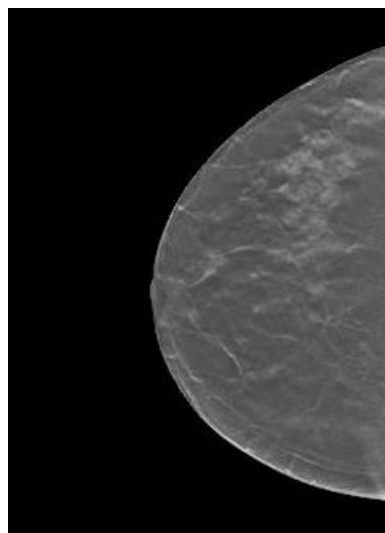


Figura 33: Falsa Baixa Densidade, onde uma imagem de alta densidade foi erradamente identificada como de baixa densidade

O resultado de precisão geral do modelo mostra que se encontra mais de 20% abaixo do apresentado na literatura referente a classificadores automáticos, mesmo sendo estes para mamografia e não tomossíntese. O valor apresentado na literatura é de 92% ao passo que o resultado obtido foi de 70,8%. Uma das principais razões para esta diferença prende-se com a grande diferença na dimensão da amostra: 48 no presente caso estudado e 322 no estudo realizado pela Universidade de Girona[38]. Além disso, o fato de serem utilizadas amostras de diferentes fabricantes pode ter influenciado negativamente os resultados. Relativamente ao valor da precisão de altas e baixas densidades, é possível observar-se que o valor referente às baixas densidades é superior, mostrando que o modelo tem maior facilidade em identificar corretamente imagens de baixa densidade do que de alta densidade. Já nos valores preditivos das altas e baixas densidades observa-se o contrário: o valor associado às altas densidades é superior, indicando que uma identificação de uma imagem como sendo de alta densidade é mais fiável que uma identificação como de baixa densidade.

3.2. Modelo para Altas Densidades

Neste modelo são separadas as classificações BI-RADS 3 das classificações BI-RADS 4. Foram efetuados 6 testes através do método de *k-fold cross-validation* e os resultados que se obtiveram são apresentados de seguida. Estes testes não dependeram dos resultados apresentados anteriormente.

Tabela 11: Tabela de Contingência do 1º teste efetuado com o modelo para altas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		4	3
Valor Obtido (BI-RADS)	4	2	1
	3	0	1

Tabela 12: Tabela de Contingência do 2º teste efetuado com o modelo para altas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		4	3
Valor Obtido (BI-RADS)	4	0	0
	3	2	2

Tabela 13: Tabela de Contingência do 3º teste efetuado com o modelo para altas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		4	3
Valor Obtido (BI-RADS)	4	1	2
	3	0	1

Tabela 14: Tabela de Contingência do 4º teste efetuado com o modelo para altas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		4	3
Valor Obtido (BI-RADS)	4	0	1
	3	1	2

Tabela 15: Tabela de Contingência do 5º teste efetuado com o modelo para altas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		4	3
Valor Obtido (BI-RADS)	4	0	1
	3	1	2

Tabela 16: Tabela de Contingência do 6º teste efetuado com o modelo para altas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		4	3
Valor Obtido (BI-RADS)	4	0	0
	3	1	3

Com base nas tabelas acima apresentadas foi possível construir uma tabela geral associada a este modelo, a partir da qual se efetuaram os cálculos de avaliação do modelo.

Tabela 17: Tabela de Contingência geral para o modelo de altas densidades, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de BI-RADS 4, precisão de BI-RADS 3, precisão geral, valor preditivo de BI-RADS 4 e valor preditivo de BI-RADS 3

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		4	3
Valor Obtido (BI-RADS)	4	3	5
	3	5	11

Tabela 18: Resultados do modelo para altas densidades, onde temos os valores referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 17 e das equações constantes no capítulo 2.1.3

Resultados do Modelo para Altas Densidades				
Precisão de BI-RADS 4	Precisão de BI-RADS 3	Precisão Geral	Valor Preditivo de BI-RADS 4	Valor Preditivo de BI-RADS 3
37,5%	68,8%	58,3%	37,5%	68,8%

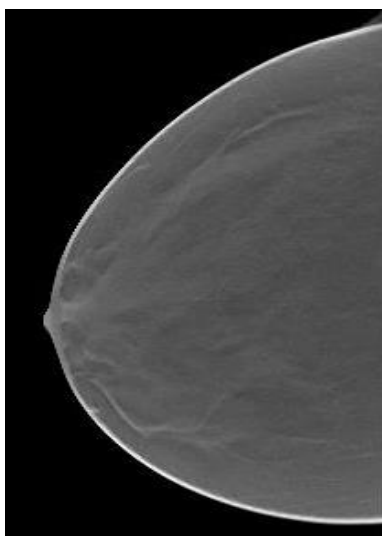


Figura 34: Verdadeiro BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 3 foi corretamente identificada como tal

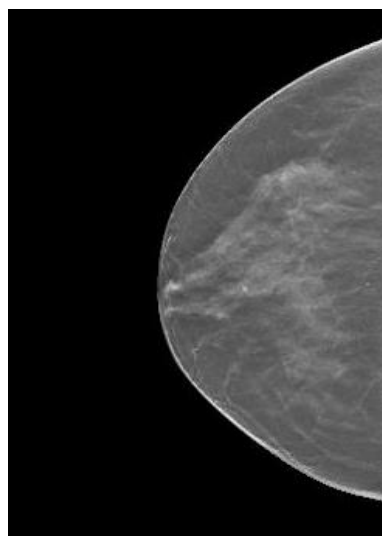


Figura 35: Falso BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 4

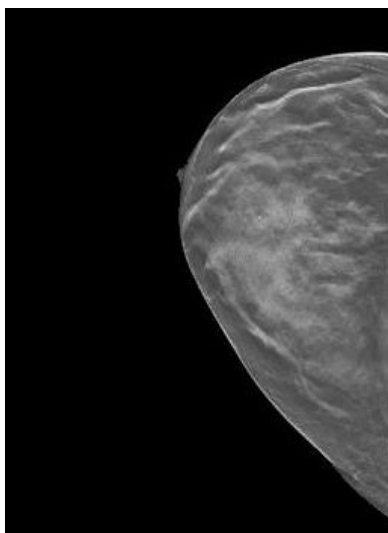


Figura 36: Verdadeiro BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 4 foi corretamente identificada como tal

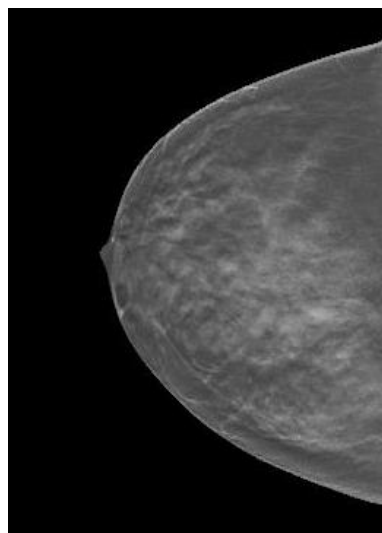


Figura 37: Falso BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 4 foi identificada como BI-RADS 3

Podemos observar nestes resultados que o valor de precisão diminui comparativamente ao obtido com o modelo de separação de densidades. Neste caso a amostra testada era ainda mais pequena, com apenas 24 imagens, pelo que qualquer erro de classificação apresenta um peso muito maior nos resultados. Novamente a densidade mais baixa apresenta um valor de precisão superior (68,8% vs. 37,5%), o que indica que este modelo tem maior facilidade em

classificar corretamente BI-RADS 3 do que BI-RADS 4. A mesma situação se verifica nos valores preditivos, pelo que se pode assumir que um resultado BI-RADS 3 é mais fiável que um resultado BI-RADS 4. Nesta situação não existia um equilíbrio entre a quantidade de amostras – 16 amostras BI-RADS 3 contra 8 amostras BI-RADS 4 – o que pode ter contribuído para a acentuar a dificuldade que o modelo aparenta ter em classificar corretamente densidades mais elevadas. Tal como anteriormente, também a existência de imagens de dois fabricantes pode ter afetado os resultados.

3.3. Modelo para Baixas Densidades

Neste modelo são separadas as classificações BI-RADS 1 das classificações BI-RADS 2. Foram efetuados 6 testes através do método de *k-fold cross-validation* e os resultados que se obtiveram são apresentados de seguida. Estes testes em nada dependeram dos resultados apresentados anteriormente.

Tabela 19: Tabela de Contingência do 1º teste efetuado para o modelo de baixas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		2	1
Valor Obtido (BI-RADS)	2	1	0
	1	1	2

Tabela 20: Tabela de Contingência do 2º teste efetuado para o modelo de baixas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		2	1
Valor Obtido (BI-RADS)	2	2	0
	1	0	2

Tabela 21: Tabela de Contingência do 3º teste efetuado para o modelo de baixas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		2	1
Valor Obtido (BI-RADS)	2	3	0
	1	0	1

Tabela 22: Tabela de Contingência do 4º teste efetuado para o modelo de baixas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		2	1
Valor Obtido (BI-RADS)	2	2	0
	1	1	1

Tabela 23: Tabela de Contingência do 5º teste efetuado para o modelo de baixas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		2	1
Valor Obtido (BI-RADS)	2	3	0
	1	0	1

Tabela 24: Tabela de Contingência do 6º teste efetuado para o modelo de baixas densidades

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		2	1
Valor Obtido (BI-RADS)	2	3	0
	1	0	1

Com base nas tabelas acima apresentadas foi possível construir uma tabela geral associada a este modelo, a partir da qual se efetuaram os cálculos de avaliação do modelo.

Tabela 25: Tabela de Contingência geral para o modelo para baixas densidades, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de BI-RADS 2, precisão de BI-RADS 1, precisão geral, valor preditivo de BI-RADS 2 e valor preditivo de BI-RADS 1

		Valor Esperado (BI-RADS)	
		2	1
Valor Obtido (BI-RADS)	2	14	0
	1	2	8

Tabela 26: Resultados do modelo para baixas densidades, onde temos os valores referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 25 e das equações constantes no capítulo 2.1.3

Resultados do Modelo para Baixas Densidades				
Precisão de BI-RADS 2	Precisão de BI-RADS 1	Precisão Geral	Valor Preditivo de BI-RADS 2	Valor Preditivo BI-RADS 1
87,5%	100%	91,7%	100%	80%

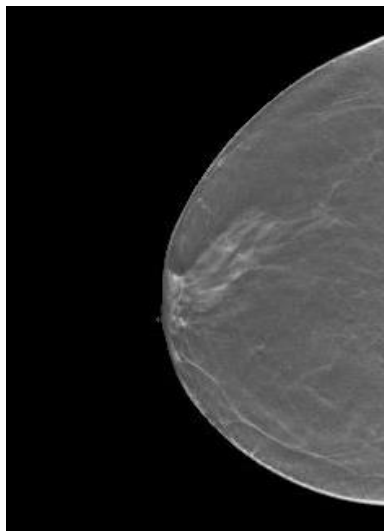


Figura 38: Verdadeiro BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 1 foi corretamente identificada como tal. Nos testes realizados a este modelo não foi ocorrido nenhuma situação onde se obtivesse um Falso BI-RADS 2.



Figura 39: Verdadeiro BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 2 foi corretamente identificada como tal

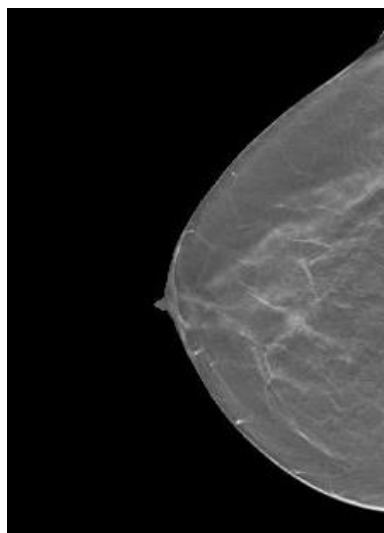


Figura 40: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 1

Pode-se observar nestes resultados que o valor de precisão está consideravelmente acima dos valores anteriormente apresentados. Neste caso e apesar da amostra testada ser de apenas 24 imagens, ao existir poucos erros de classificação este modelo apresenta resultados bastante satisfatórios. Novamente a densidade mais baixa apresenta um valor de precisão superior (100% vs 87,5%), o que indica que este modelo tem maior facilidade em classificar corretamente BI-RADS 1 do que BI-RADS 2. No entanto, nos valores preditivos a situação não se repete e existe uma maior fiabilidade quando o resultado da classificação é BI-RADS 2. Nesta situação não existia novamente um equilíbrio entre a quantidade de amostras – 16 amostras BI-RADS 2 contra 8 amostras BI-RADS 1. No entanto, e como já se tem vindo a verificar, o modelo apresenta maior facilidade e precisão em densidades mais baixas pelo que esta diferença não apresentou grande influência.

3.4. Modelo Global

Neste modelo são classificadas as imagens de acordo com a sua densidade (escala BI-RADS) e com base nos resultados apresentados pelo modelo de separação de altas e baixas densidades. As imagens que foram identificadas como sendo de baixa densidade são classificadas noutro modelo referente apenas a estas e as imagens classificadas como alta densidade passam pelo mesmo processo. Para as imagens de baixa densidade foram efetuados 7 testes através do método de *k-fold cross-validation* devido ao seu maior volume e para as imagens de alta densidade foram efetuados 5 testes também com o método de *k-fold cross-validation*. Os resultados globais que se obtiveram são apresentados de seguida.

Tabela 27: Tabela de Contingência geral para o modelo em causa, a partir da qual se efetuaram os cálculos da precisão de BI-RADS 1, precisão de BI-RADS 2, precisão de BI-RADS 3, precisão de BI-RADS 4, precisão geral, valor preditivo de BI-RADS 1, valor preditivo de BI-RADS 2, valor preditivo de BI-RADS 3 e valor preditivo de BI-RADS 4

		Valor Esperado (BI-RADS)			
		1	2	3	4
Valor Obtido (BI-RADS)	1	8	1	2	1
	2	0	10	2	4
	3	0	3	9	3
	4	0	2	3	0

Tabela 28: Resultados do modelo global, onde temos os valores de precisão de BI-RADS 1, precisão de BI-RADS 2, precisão de BI-RADS 3, precisão de BI-RADS 4 e precisão geral referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 27 e das equações constantes no capítulo 2.1.3

Resultados do Modelo Global				
Precisão de BI-RADS 1	Precisão de BI-RADS 2	Precisão de BI-RADS 3	Precisão de BI-RADS 4	Precisão Geral
100%	62,5%	56,2%	0%	56,2%

Tabela 29: Resultados do modelo global, onde temos o valor preditivo de BI-RADS 1, o valor preditivo de BI-RADS 2, o valor preditivo de BI-RADS 3 e o valor preditivo de BI-RADS 4 referentes a este modelo, obtidos a partir da Tabela 27 e das equações constantes no capítulo 2.1.3

Resultados do Modelo Global			
Valor Preditivo de BI-RADS 1	Valor Preditivo de BI-RADS 2	Valor Preditivo de BI-RADS 3	Valor Preditivo de BI-RADS 4
66,7%	62,5%	60,0%	0%

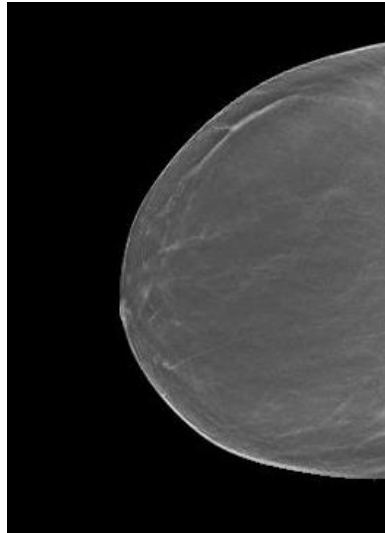


Figura 41: Verdadeiro BI-RADS 1 onde uma imagem BI-RADS 1 foi corretamente identificada como tal. Nos testes realizados a este modelo não foi ocorrido nenhuma situação onde uma imagem BI-RADS 1 fosse erradamente identificada como pertencente a outra classe

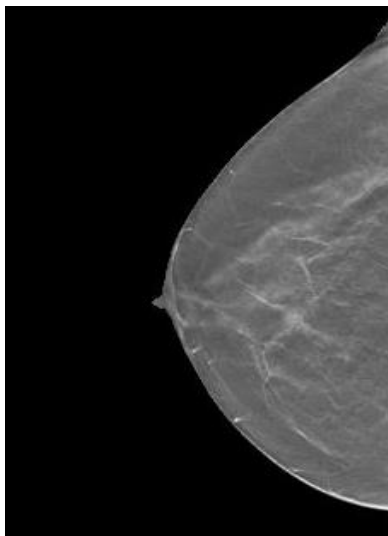


Figura 42: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 2

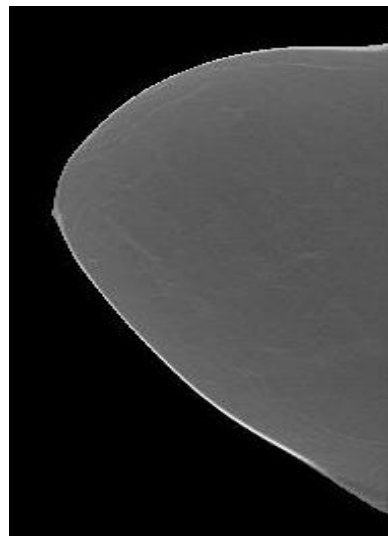


Figura 43: Verdadeiro BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 2 foi corretamente identificada como tal

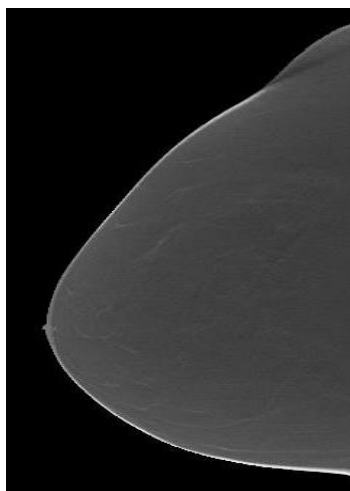


Figura 44: Falso BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 3

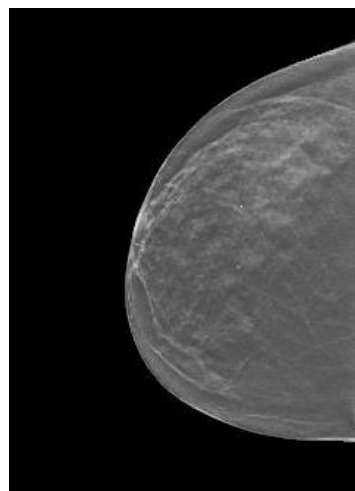


Figura 45: Falso BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 2 foi erradamente identificada como BI-RADS 4

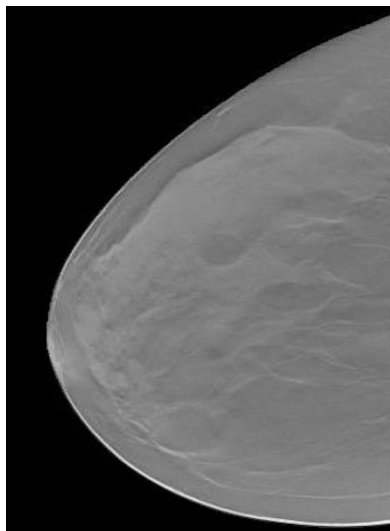


Figura 46: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 1

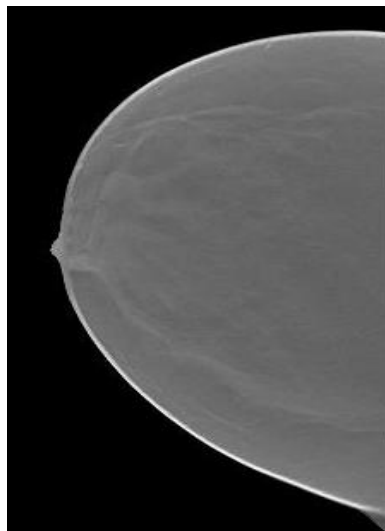


Figura 47: Falso BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 2

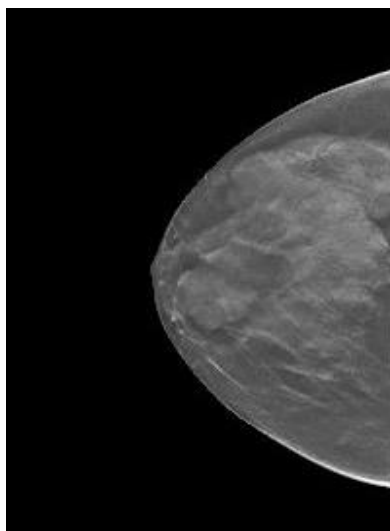


Figura 48: Verdadeiro BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 3 foi corretamente identificada como tal

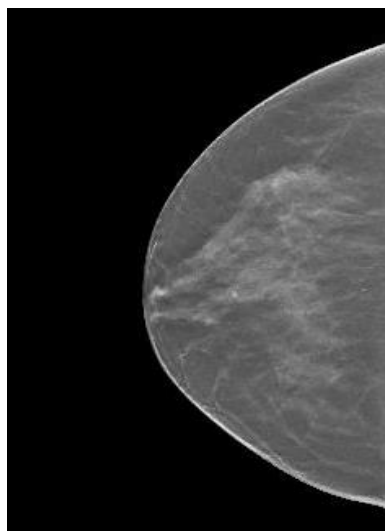


Figura 49: Falso BI-RADS 4, onde uma imagem BI-RADS 3 foi erradamente identificada como BI-RADS 4

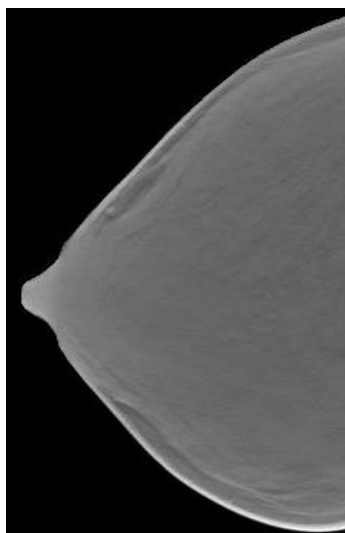


Figura 50: Falso BI-RADS 1, onde uma imagem BI-RADS 4 foi erradamente identificada como BI-RADS 1

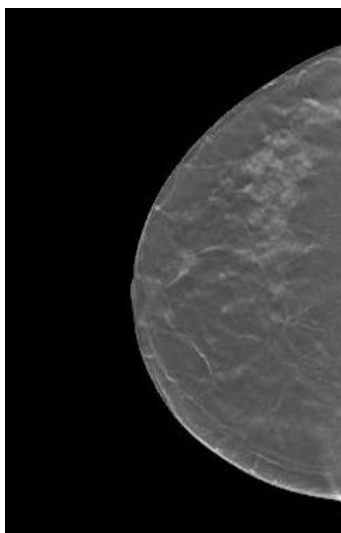


Figura 51: Falso BI-RADS 2, onde uma imagem BI-RADS 4 foi erradamente identificada como BI-RADS 2

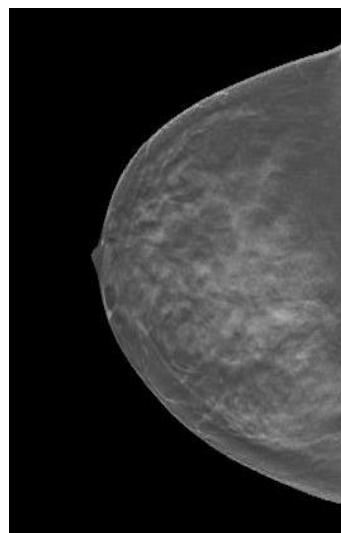


Figura 52: Falso BI-RADS 3, onde uma imagem BI-RADS 4 foi erradamente identificada como BI-RADS 3

Neste modelo global prova-se novamente que o modelo tem maior facilidade em classificar corretamente densidades mais baixas, tendo-se obtido precisões de 100%, 62,5%, 56,2% e 0% para BI-RADS 1, 2, 3 e 4, respetivamente. Também esta situação se verifica nos valores preditivos, pelo que se o classificador identificar uma imagem com uma densidade mais baixa esta informação será mais fiável do que se o classificador indicar uma densidade mais alta. Aqui, e apesar de já se ter a amostra completa de 48 imagens, esta continua a ser pequena quando comparada com a utilizada na literatura.

Comparando as precisões obtidas neste modelo com as obtidas em [38], pode-se observar que estão bastante abaixo, excetuando na precisão de BI-RADS 1. As precisões obtidas para as quatro classes foram de 93%, 89%, 93% e 94% (BI-RADS 1, 2, 3 e 4 respetivamente) ao passo que as obtidas com este classificador foram de 100%, 62,5%, 56,2% e 0% tal como já referido. A maior diferença está na classificação de BI-RADS 4 que se pode dever à pequena amostra quando comparada com a utilizada na literatura e à clara tendência que existe deste modelo na classificação de densidades mais baixas. No entanto, um valor de 0% de precisão revela que existem outras razões que devem ser averiguadas. Esta obtenção de 0% para o valor de precisão de BI-RADS 4 prende-se com a incorreta classificação de todas as imagens classificadas com esta densidade. Para tal, acredita-se que pode ter contribuído o baixo número de amostras de BI-RADS 4, a variabilidade de imagens entre fabricantes e as suas diferentes características e a tendência presente neste modelo para classificação como baixas densidades.

4. Discussão

Após os resultados enunciados no capítulo 3 mostram algumas discrepâncias consideráveis com a literatura que serviu de base para a realização deste trabalho.

Como se pode observar pelos resultados obtidos com este classificador existe uma clara tendência deste para classificar corretamente amostras de densidade mais baixa, tendo uma precisão mais baixa nas altas densidades. Como se pode observar em 3.1, a precisão para as baixas densidades ultrapassa em 16,7% a precisão para as altas densidades (79,2% contra 62,5%). Este primeiro resultado indicaria a tendência que mais tarde, nos restantes três modelos criados, se viria a comprovar.

No capítulo 3.2 a precisão baixou quando comparada com a precisão do modelo utilizado em 3.1. Este segundo sinal de que a tendência deste modelo seria uma maior precisão para densidades mais baixas comprova-se também que a precisão associada a BI-RADS 3 se encontra 31,3% acima da precisão para BI-RADS 4, que de resto, e como se prova mais adiante, é a densidade com a menor precisão de todas as quatro.

No capítulo 3.3 a precisão encontra-se num valor bastante acima dos restantes e já mais aproximado ao apresentado pela literatura. Este valor de 91,7% mostra que a tendência que se verifica desde o início está realmente presente e que os modelos criados – todos eles com o mesmo procedimento – têm maior precisão em densidades mais baixas. Mesmo dentro deste modelo, que na generalidade já apresenta uma elevada percentagem de acertos, a precisão de BI-RADS 1, que é de 100%, se encontra acima da precisão de BI-RADS 2 – 87,5%.

No capítulo 3.4 verifica-se que as densidades mais baixas apresentam uma maior precisão. Esta tendência é tão clara que até os valores de precisão diminuem à medida que a densidade aumenta, resultando numa grande diferença de precisão entre BI-RADS 1 e BI-RADS 4. Ao passo que BI-RADS 1 tem uma precisão de 100%, BI-RADS 4 apresenta uma precisão de 0%. Já BI-RADS 2 e BI-RADS 3 apresentam valores mais próximos, 62,5% e 56,2% respetivamente. Os valores preditivos, por outro lado e excetuando BI-RADS 4, apresentam-se mais próximos, sendo de 66,7%, 62,5% e de 60% respetivamente para BI-RADS 1, BI-RADS 2 e BI-RADS 3.

Como se pode observar, os resultados apresentados encontram-se, à exceção dos apresentados por BI-RADS 1, abaixo dos obtidos na literatura de comparação[38]. Estas diferenças e a fraca *performance* do modelo podem ser devidas a várias causas que dizem respeito a diferentes categorias.

Um dos motivos para que o modelo não apresentasse resultados tão bons quanto esperados prende-se com a amostra que foi utilizada no decorrer deste trabalho. Esta amostra é bastante reduzida tendo apenas 48 imagens, ao passo que a utilizada em [37] apresenta pelo menos 322 imagens por teste. Como se pode ver esta diferença de imagens é bastante considerável e aparenta ser um dos fatores com maior influência para a discrepância de resultados obtida. Além desta diferença, a amostra é composta por imagens de diferentes fabricantes (Siemens e Hologic). Esta mistura de imagens foi necessária, caso contrário o volume de imagens seria ainda menor. Apesar de a mistura de imagens de diferentes fabricantes não ser recomendável devido às diferenças apresentadas por diferentes fabricantes que resultarão em imagens com especificidades que dificultam a criação de um modelo mais fiável, neste caso veio trazer maior fiabilidade ao modelo. Este aumento de fiabilidade prende-se com o aumento da amostra total de imagens que, na generalidade, permitiu melhores resultados nas várias

precisões obtidas. No entanto, com o mesmo número de imagens e se o modelo fosse criado apenas com imagens de um único fabricante é possível que os resultados fossem superiores, dado que seria mais adaptado e não seria necessária a conjugação de diferenças entre imagens com a mesma classificação. Por fim, e ainda referente às imagens utilizadas, estas foram classificadas com base na opinião de apenas um médico. Como em todos os procedimentos, e apesar de se terem considerado como verdade as classificações atribuídas pelos especialistas, existe sempre um erro humano associado, daí poderem existir imagens com a densidade mal atribuída. Para minimizar esta situação, o melhor será ter imagens classificadas por vários médicos para aumentar o grau de certeza da classificação atribuída. Este procedimento já é utilizado na literatura e não foi aqui possível devido a constrangimentos humanos e temporais.

Outro motivo que pode ter influenciado os resultados e diminuído a percentagem de acertos prende-se com o procedimento utilizado para a criação dos modelos. No início do processo é utilizada uma imagem considerada representativa da mama e que é escolhida por se encontrar próxima do centro desta e de modo a evitar artefactos que pudessem existir em *slices* que se encontrassem mais à superfície. No entanto, e por não ter existido uma análise a todas as *slices* da mama ou um conhecimento que permitisse assegurar que a escolhida representava corretamente a densidade associada, este procedimento pode ter afetado negativamente os resultados. Como a presente amostra é pequena, qualquer imagem que fosse incorretamente atribuída terá uma maior impacto na precisão do modelo.

5. Conclusões e Trabalho Futuro

Com base nos resultados obtidos e nas razões apresentadas no capítulo 4, mostra-se que existe ainda espaço para melhorar os modelos criados de modo a existir uma aproximação aos resultados mostrados em [37].

Existem alguns pontos que podem e devem ser melhorados para que se possa criar um classificador de densidade mamária que seja fiável e que apresente resultados que sejam úteis.

Em primeiro lugar, deve existir uma melhoria da amostra a ser utilizada na construção e teste aos modelos. A amostra deve ser de dimensões consideráveis e equilibrada, ou seja, deve conter um número semelhante dos vários tipos de densidade. Além disso, as imagens devem provir de apenas um fabricante para evitar que o modelo perca fiabilidade ao ter que se adaptar a diferentes imagens. De referir ainda que as imagens devem ser classificadas por vários médicos para conferir maior segurança aos dados com que se trabalha na criação dos modelos e assim aproximar os resultados obtidos à realidade.

Em segundo lugar, o procedimento utilizado e os algoritmos criados podem e devem sofrer otimização em várias frentes. Para tal, os parâmetros das várias funções utilizadas, onde muitas vezes são usados os valores que estão associados por defeito, devem ser estudados e testados de modo a se compreender qual a melhor combinação possível. Além disso, também devem ser testados outros classificadores que possam trazer vantagens para se entender qual o impacto que apresentam nos resultados. Se este for positivo devem então substituir o *Support Vector Machine* utilizado neste trabalho.

Ainda de referir que o fato de se escolher uma imagem representativa da mama pode comprometer os resultados obtidos. Uma das soluções possíveis para a resolução desse problema, que não foi efetuado por limitações de disponibilidade, é a construção de *clusters* a três dimensões, onde se agrupariam os dados referentes ao grupo denso e ao grupo adiposo de toda a mama e não apenas da *slice* escolhida. No entanto, ao se realizarem os *clusters* 3D teriam de se ter em atenção as possíveis lesões na mama para que não influenciassem os resultados.

De modo a se aumentar a fiabilidade do modelo criado, seria importante realizar comparações com resultados obtidos para a mesma amostra de imagens. Se a amostra utilizada na criação deste modelo tivesse sido utilizada num estudo de criação de modelos de densidade mamária em mamografia, poderia ser uma mais-valia a comparação dos resultados obtidos, dado que seria mais um dado comparativo e de avaliação da precisão do modelo.

Por fim, é relevante referir que este tipo de classificação automática é uma ferramenta importante para os médicos que lidam diariamente com este tipo de problemas. A criação de modelos fiáveis de classificação tem aplicação direta em ambientes clínicos dado que pode ajudar os especialistas a tomar decisões bem como a gerir os pacientes, nomeadamente ao nível dos intervalos de rastreio que poderiam ser adaptados a cada paciente com maior precisão.

Referências

- [1] A. C. Society, "Cancer Facts & Figures," 2015.
- [2] R. Rangayyan, "Biomedical image analysis;," *CRC Press*, 2005.
- [3] N. T. P. Savage, B. D. O'Donnell, M. J. O'Sullivan, and E. J. Moore, "Development of a smart needle integrated with a micro-structured impedance sensor for the detection of breast cancer," in *IFMBE Proceedings, Vol 51*, 2015, pp. 1293–1296.
- [4] J. G. Elmore, M. B. Barton, V. M. Moceris, S. Polk, P. J. Arena, and S. W. Fletcher, "Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 16, pp. 1089–96, Apr. 1998.
- [5] A. Karellas and S. Vedantham, "Breast cancer imaging: a perspective for the next decade," *Med. Phys.*, 2008.
- [6] R. Schulz-Wendtland, M. Fuchsjäger, T. Wacker, and K.-P. Hermann, "Digital mammography: an update.," *Eur. J. Radiol.*, vol. 72, no. 2, pp. 258–65, Nov. 2009.
- [7] A. Jong, A. Lockwood, L. Tritchier, and F. Boyd, "Analysis of Mammographic Density and Breast Cancer Risk from Digitized," pp. 1587–1598, 1998.
- [8] Radiological Society of North America, "Website Offers Guidance on Breast Density Notification Laws," 2013. [Online]. Available: <http://www.rsna.org/NewsDetail.aspx?id=10728>.
- [9] A. et al Oliver, "Automatic classification of breast density," *Image Process. 2005. ...*, pp. 0–3, 2005.
- [10] K. R. Brandt, D. a Craig, T. L. Hoskins, T. L. Henrichsen, E. C. Bendel, S. R. Brandt, and J. Mandrekar, "Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 200, no. 2, pp. 291–8, Mar. 2013.
- [11] L. Eldridge, "Benign vs Malignant," 2014. [Online]. Available: <http://lungcancer.about.com/od/Biology-of-Cancer/a/Benign-Vs-Malignant.htm>.
- [12] A. C. Society, "Cancer facts and figures 2009," *Am. Cancer Soc. Inc*, 2009.
- [13] S. da E. do E. do Paraná, "Câncer de Mama." [Online]. Available: <http://www.biologia.seed.pr.gov.br/modules/galeria/detalhe.php?foto=234&evento=3#menu-galeria>.
- [14] G. Agarwal, P. Ramakant, E. R. S. Forgach, J. C. Rendón, J. M. Chaparro, C. S. Basurto, and M. Margaritoni, "Breast cancer care in developing countries.," *World J. Surg.*, vol. 33, no. 10, pp. 2069–76, Oct. 2009.
- [15] A. C. Society, "Breast Density and Your Mammogram Report," 2015.

- [16] G. Gennaro, A. Toledano, C. di Maggio, E. Baldan, E. Bezzon, M. La Grassa, L. Pescarini, I. Polico, A. Proietti, A. Toffoli, and P. C. Muzzio, "Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study.," *Eur. Radiol.*, vol. 20, no. 7, pp. 1545–53, Jul. 2010.
- [17] G. J. Bansal and K. G. Thomas, "Imaging techniques in breast cancer," *Surg.*, vol. 28, no. 3, pp. 117–124, Mar. 2010.
- [18] S. H. Heywang-Köbrunner, A. Hacker, and S. Sedlacek, "Advantages and Disadvantages of Mammography Screening.," *Breast Care (Basel)*, vol. 6, no. 3, pp. 199–207, Jan. 2011.
- [19] T. Niklason, B. T. Christian, L. E. Niklason, B. Kopans, B. H. Opsahl-ong, E. Landberg, A. Giardino, P. F. Fitzgerald, F. Fobare, B. W. Giambattista, R. F. Kwasnick, S. J. Lubowski, E. Possin, F. Richotte, F. Wirth, and E. Castleberry, "Digital Tomosynthesis in Breast Imaging," pp. 399–406, 1997.
- [20] H. Preibsch and K. C. Siegmann-Luz, "[Digital breast tomosynthesis].," *Radiologe*, vol. 55, no. 1, pp. 59–67; quiz 68–70, Jan. 2015.
- [21] A. Smith and D. Ph, "Fundamentals of Breast Tomosynthesis Improving the Performance of Mammography."
- [22] E. Shaheen, N. Marshall, and H. Bosmans, "Investigation of the effect of tube motion in breast tomosynthesis: continuous or step and shoot?," vol. 7961, p. 79611E, Mar. 2011.
- [23] Y. Chen, *Digital Breast Tomosynthesis (DBT) --- A Novel Imaging Technology to Improve Early Breast Cancer Detection: Implementation, Comparison and Optimization*. 2007, p. 12.
- [24] L. L. Fajardo and L. T. Niklason, "Breast Tomosynthesis : Present Considerations and Future Applications 1," vol. 1082, pp. 231–241, 2007.
- [25] J. Baker and J. Lo, "Breast Tomosynthesis: State-of-the-Art and Review of the Literature," *Acad. Radiol.*, 2011.
- [26] G. Yang, X. Qian, T. Phan, F. Sprenger, S. Sultana, X. Calderon-Colon, B. Kearse, D. Spronk, J. Lu, and O. Zhou, "Design and feasibility studies of a stationary digital breast tomosynthesis system.," *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.*, vol. 648, no. Suppl 1, pp. S220–S223, Aug. 2011.
- [27] W. Zhou, X. Qian, J. Lu, O. Zhou, Y. Chen, and C. Hill, "Multi-beam X-ray source breast tomosynthesis reconstruction with different algorithms," 2010.
- [28] American College of Radiology, "Breast Density - Breast Cancer Screening."
- [29] N. Boyd, H. Guo, and L. Martin, "Mammographic density and the risk and detection of breast cancer," ... *Engl. J. ...*, pp. 227–236, 2007.
- [30] N. Boyd, G. Lockwood, and J. Byng, "Mammographic densities and breast cancer risk.," *Cancer Epidemiol. ...*, vol. 7, 1998.

- [31] G. Ursin and S. Qureshi, "Mammographic density – a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic studies," *Nor. Epidemiol.*, 2009.
- [32] J. N. Wolfe, "Risk for Breast Cancer development determined by mammographic parenchymal pattern," *Cancer*, pp. 2486–2492, 1976.
- [33] E. Sickles, C. D’Orsi, and L. Bassett, "ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.," *Am. Coll. Radiol.*, pp. 121–140, 2013.
- [34] Alaska Regional Hospital, "Breast Density," 2015. [Online]. Available: <http://alaskaregional.com/service/breast-density>.
- [35] J. Byng, M. Yaffe, R. Jong, and et al, "Analysis of mammographic density and breast cancer risk for digitized mammograms," *Radiogr. – Radiol. Soc. North Am.*, 1998.
- [36] A. Oliver, J. Freixenet, R. Martí, J. Pont, E. Pérez, E. Denton, and R. Zwiggelaar, "A novel breast tissue density classification methodology," *IEEE Trans. Inform. Technol. Biomed.*, 2008.
- [37] A. Oliver, X. Lladó, E. Pérez, J. Pont, E. Denton, J. Freixenet, and J. Martí, "A Statistical Approach for Breast Density Segmentation," *J. Digit. Imaging*, 2009.
- [38] M. Tortajada, A. Oliver, R. Martí, M. Vilagran, S. Ganau, L. Tortajada, M. Sentís, and J. Freixenet, "Adapting Breast Density Classification from Digitized to Full-Field Digital Mammograms," *Breast Imaging - Lect. Notes Comput. Sci. Vol.*, 2012.
- [39] N. Otsu, "A Threshold Selection Method from Gray-level Histograms," *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, vol. 9(1), pp. 62–66, 1979.
- [40] N. L. C. Júnior, "Clusterização baseada em algoritmos fuzzy," Universidade Federal de Pernambuco, 2006.
- [41] M. Cuperlović-Culf, N. Belacel, A. S. Culf, I. C. Chute, R. J. Ouellette, I. W. Burton, T. K. Karakach, and J. a Walter, "NMR metabolic analysis of samples using fuzzy K-means clustering.," *Magn. Reson. Chem.*, vol. 47 Suppl 1, no. October 2008, pp. S96–104, Dec. 2009.
- [42] C. O. Ribeiro, "Identification and Application of Image Biomarkers for the Prediction of Radiotherapy Treatment Response in Head and Neck Cancer Patients," 2015.
- [43] MathWorks, "Support Vector Machines (SVM)," 2015. [Online]. Available: <http://www.mathworks.com/help/stats/support-vector-machines-svm.html>.
- [44] R. Kohavi, "A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection," 1995.
- [45] C. McCormick, "K-Fold cross-validation, with MatLab code," 2013. [Online]. Available: <https://chrisjmccormick.wordpress.com/2013/07/31/k-fold-cross-validation-with-matlab-code/>.

- [46] D. G. Altman and J. M. Bland, "Diagnostic tests 1 : sensitivity and specificity," vol. 308, no. June, p. 1994, 1994.